

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pédiatrie et génétique
Département d'anthropologie

FACULTE DES SCIENCES
Professeur D. KLEIN
Professeur M. SAUTER

**BILAN PORTANT
SUR 967 CONSEILS GENETIQUES
DONNES DE 1948 A 1974**

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences

par

Danielle WYSS-HUTIN

de

BRIENZ (Berne)

Thèse No 1893

1978

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pédiatrie et génétique
Département d'anthropologie

FACULTE DES SCIENCES
Professeur D. KLEIN
Professeur M. SAUTER

**BILAN PORTANT
SUR 967 CONSEILS GENETIQUES
DONNES DE 1948 A 1974**

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences

par

Danielle WYSS-HUTIN

de

BRIENZ (Berne)

Thèse No 1893

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

La Faculté des sciences, sur le préavis des professeurs D. Klein, professeur honoraire (Faculté de médecine) et M. Sauter, professeur ordinaire (Département d'anthropologie) codirecteurs de thèse, A. Jacquard, professeur associé (Département d'anthropologie) et G. Pescia, médecin-associé (Hôpital cantonal universitaire de Lausanne), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 novembre 1978

Le doyen :
Bernard Levrat

Thèse No 1893



Travail effectué sous la direction du professeur D. Klein, Institut de Génétique médicale de l'Université de Genève.

Professeurs responsables pour la Faculté des sciences, Section de biologie : Professeurs M.R. Sauter et A. Jacquard, Institut d'anthropologie de l'Université de Genève.

Remarque : Un compte rendu portant sur la première partie de ce travail a été présenté au Vème Congrès Mondial de Génétique, Mexico, 1976 (Klein et Wyss, 1977).

Le professeur David Klein, ancien directeur de l'Institut de génétique médicale de l'Université de Genève, nous a proposé le champ de cette thèse et en a assumé la direction scientifique dès 1974. C'est à lui que nous devons tout le matériel traité dans le présent travail, dossiers relatifs à vingt années de consultations génétiques à l'Institut. Le professeur Klein est un des pionniers de la consultation génétique; il nous a fait profiter, tout au long de notre recherche, de sa longue expérience et de sa très grande compétence dans ce domaine. Qu'il en soit ici très sincèrement remercié.

D. W.-H.

A ANDRE

A EMMANUELLE ET MARIE

PREFACE

Vu l'importance croissante des consultations génétiques dans la pratique médicale, l'Organisation Mondiale de la Santé organisait en septembre 1968 un symposium à Genève en réunissant les plus éminents spécialistes dans ce domaine, parmi lesquels le professeur M. Lamy, Paris, Madame E. Goldschmidt, Jérusalem, le docteur S. Reed, du Dight Institute, Minnesota. Le professeur J.A. Böök, Uppsala, et moi-même avons eu le privilège de présider cette commission. Dans son allocution d'ouverture, le docteur P. Dorolle, directeur-général adjoint de l'Organisation Mondiale de la Santé, rappelait que "la consultation génétique est le service le plus immédiat et le plus pratique que la génétique puisse rendre à la médecine".

Le rapport des experts sur ce symposium, paru en 1969, se révéla être un tournant historique pour le développement ultérieur de la génétique en officialisant les consultations génétiques dans le monde entier et favorisa ainsi la création de nombreux centres de génétique dans différents pays. En effet, lors de la création de l'Institut de Génétique Médicale à Genève sous l'impulsion du professeur A. Franceschetti et sous la direction du soussigné, il n'existait qu'une dizaine de ces instituts alors qu'aujourd'hui on compte environ 900 centres répartis dans le monde.

Au cours de mes 30 années de pratique, la question la plus fréquemment posée a été de savoir, si nos conseils étaient vraiment compris par les familles concernées et ont pu réellement influencer leur planning familial. Dans ce contexte, j'ai proposé à ma collaboratrice, Madame Danielle Wyss, d'élaborer une synthèse basée sur notre matériel acquis durant 30 années de consultations, afin de pouvoir répondre à ces questions. Madame Wyss s'est bien acquittée de cette tâche en contactant la plupart des familles qui étaient venues en consultation à notre Institut et analysant systématiquement leurs réponses au questionnaire envoyé.

Il s'est révélé que, dans la grande majorité des cas, notre information avait été bien reçue et que les parents avaient en effet suivi les conseils génétiques donnés.

Ainsi 81% des parents qui avaient un haut risque de récurrence (10% et plus) pour un enfant atteint, avaient opté de ne plus avoir d'enfants tandis que seulement 15% des familles à risque relativement bas (en dessous de 10%) avaient renoncé à une future procréation. Il a pu être mis en évidence que les familles qui, malgré le haut risque établi,

n'avaient pas voulu tenir compte de l'avertissement, ont eu des enfants atteints à un taux relativement élevé (18,1%). D'autre part, les familles à risque bas n'avaient eu réellement que 2,8% d'enfants avec l'anomalie prévue.

Une telle étude importante sur un matériel représentatif, effectuée sur une si longue période, a rarement été réalisée par d'autres centres.

Nous sommes certains que la monographie élaborée par Madame Wyss trouvera un bon accueil non seulement auprès des généticiens, mais aussi auprès des spécialistes du planning familial, tel que les pédagogues, les psychologues, les Services de la Jeunesse et d'autres institutions d'éducation et de santé.

Prof. D. Klein

INTRODUCTION

*"La consultation de génétique est le service le plus immédiat et le plus pratique que la génétique puisse rendre à la médecine et à la chirurgie."*¹

C'est en ces termes qu'en 1964 déjà l'importance du conseil génétique était reconnue par le comité d'experts en génétique humaine de l'OMS.

Il s'agit, comme le souligne Frézal (1976), d'un acte médical à part entière, ayant trait à la pathologie héréditaire, reposant essentiellement sur un diagnostic et visant au bien de la personne consultante. Le travail du généticien consiste à informer le(s) consultant(s) du risque d'apparition ou de récurrence d'une affection génétique présente ou non dans sa famille.

L'originalité de cet acte médical est réelle : contrairement à la relation médecin-patient habituelle, la consultation de génétique concerne le plus souvent un couple de consultants bien portants, mais préoccupés par l'état de santé de ses futurs enfants; idéalement, sa fonction devrait être essentiellement préventive; toutefois, les situations les plus fréquentes concernent l'estimation d'un risque de récurrence d'une affection déjà présente dans la famille des consultants. Selon l'OMS, les observations recueillies jusqu'à ce jour montrent que 90% des consultations sont demandées par des couples ayant un enfant anormal. La présence d'un conjoint ou d'un autre membre de la famille atteint d'une affection héréditaire ou les risques de consanguinité dus à une parenté entre futurs conjoints forment les autres motifs de consultation les plus fréquents.

Le dialogue qui s'établit entre le généticien et les consultants constitue, après l'établissement d'un diagnostic aussi précis que possible, l'élément principal de la consultation. Il doit permettre au médecin de s'assurer que toutes les données du problème ont été comprises par les consultants, aussi bien ce qui concerne la nature et l'évolution de l'affection redoutée, son mode de transmission et la charge qu'elle représente pour le couple et la famille, que le langage probabiliste, le seul possible dans la majorité des cas, utilisé par le spécialiste. Dans des situations de plus en plus fréquentes (aberrations chromosomiques, mal-

¹ Org. Mond. Santé : Génétique humaine et santé publique. Sér. Rapp. techn., 282, 1964.

formations du tube neural, affections du métabolisme) cependant, une prévention efficace, basée sur une détection de l'affection in utero devient possible. Grâce à ce dialogue, les consultants sont amenés à choisir en toute connaissance de cause et en toute liberté la solution qui leur semble le mieux convenir à leur situation et à leur désir profond.

L'importance toujours croissante que prend le conseil génétique est évidente et peut être illustrée par quelques chiffres : actuellement, environ 30% des enfants hospitalisés souffrent d'une affection génétique certaine ou soupçonnée; en ophtalmologie, la moitié des affections que rencontre le praticien sont d'origine génétique; on admet d'autre part que 1% des nouveaux-nés et 20 à 25% des produits d'avortement sont atteints d'une aberration chromosomique. Selon les estimations de l'OMS, le pourcentage des sujets nés vivants et atteints d'un trouble entièrement ou partiellement génétique est proche de 4%; ces patients constituent la population à laquelle le conseil génétique peut être utile.

Il est peu probable que la fréquence des affections génétiques augmente en valeur absolue; parmi les nouvelles pratiques médicales et sociales — telles que le traitement intensif des sujets atteints (traitement qui leur permet d'atteindre l'âge de la reproduction), la limitation de la taille des familles "à risque", l'avortement sélectif ou encore l'insémination artificielle — certaines ont des effets dysgéniques; toutefois, le résultat final de leurs interactions ne permet pas de craindre, à court terme, un accroissement de la fréquence des gènes délétères.

La raison principale de l'apparente augmentation des "cas génétiques" dans les milieux hospitaliers et, par conséquent, dans les services de génétique est en fait liée à la diminution des causes plus classiques de morbidité et de mortalité telles que les maladies infectieuses; ainsi les malformations congénitales sont-elles devenues, dans les pays développés, la troisième cause de mortalité.

L'évolution de la vie sociale d'autre part, la volonté de choisir le nombre de ses enfants et de tout mettre en oeuvre pour qu'ils naissent et demeurent en bonne santé sont d'autres facteurs expliquant l'essor qu'ont pris les centres de génétique.

C'est pour tenter de déterminer la valeur et l'impact de la consultation de génétique sur la population concernée que cette étude, portant sur les vingt ans d'activité de l'Institut de Génétique Médicale de Genève, a été entreprise.

Les experts de l'OMS encouragent un tel contrôle; ils estiment que celui-ci devrait permettre :

- a) d'estimer la valeur d'ensemble des conseils donnés;
- b) de déterminer dans quelle mesure et de quelle manière les conseils ont été suivis;
- c) de maintenir le contact avec les familles vues à la consultation et de compléter les renseignements dont on dispose à leur sujet ¹.

L'importance que revêt cet acte médical, dans la vie du couple-consultant et de sa famille justifie pleinement, à nos yeux, une telle démarche. Elle s'inscrit dans le cadre logique de la consultation; en révélant, le cas échéant, les aspects insatisfaisants ou les lacunes de celle-ci, elle devrait permettre au généticien de pratiquer les réajustements nécessaires et d'améliorer ainsi l'efficacité de son travail.

Si ce projet semble théoriquement réalisable, son application soulève diverses critiques. En effet, les couples-consultants, bien qu'étant tous préoccupés par un même souci, à savoir la santé de leurs futurs enfants, représentent en fait autant de situations différentes, qui appellent chacune une réponse adaptée. De nombreux facteurs interviennent dans la décision que prennent les consultants; devant l'impossibilité de pouvoir tous les appréhender, nous devons nous limiter, dans la plupart des cas, à l'aspect médical.

L'accroissement des connaissances et des moyens d'action dont a bénéficié le généticien au cours des vingt dernières années constitue également un facteur préjudiciable pour une analyse globale; en effet, les progrès de la génétique ont été spectaculaires durant ce laps de temps : alors que le nombre exact de chromosomes du caryotype humain n'a été précisément connu qu'en 1956, le développement de la cytogénétique a permis de décrire, jusqu'à ce jour, plus de 50 syndromes liés à des aberrations de nombre et de structure des chromosomes; de plus la technique nouvelle de l'amniocentèse permet, depuis 1965, de déterminer le caryotype du fœtus in utero et de pratiquer ainsi une prévention efficace.

En génétique, le catalogue des affections mendéliennes de *McKusick* s'est considérablement enrichi au cours de ses éditions successives, passant de 1487 affections héréditaires connues en 1966 à 2336 dans l'édition de 1975. Notons cependant que la plupart de ces affections sont très rares et que leur méconnaissance, il y a 15 ans, ne doit pas avoir notablement faussé la qualité des conseils donnés.

L'amniocentèse qui permet le dépistage in utero des aberrations chromosomiques (dès 1965), de nombreuses affections du métabolisme

¹ Org. Mond. Santé : La consultation de génétique. Sér. Rapp. techn., 416, 1969.

formations du tube neural, affections du métabolisme) cependant, une prévention efficace, basée sur une détection de l'affection in utero devient possible. Grâce à ce dialogue, les consultants sont amenés à choisir en toute connaissance de cause et en toute liberté la solution qui leur semble le mieux convenir à leur situation et à leur désir profond.

L'importance toujours croissante que prend le conseil génétique est évidente et peut être illustrée par quelques chiffres : actuellement, environ 30% des enfants hospitalisés souffrent d'une affection génétique certaine ou soupçonnée; en ophtalmologie, la moitié des affections que rencontre le praticien sont d'origine génétique; on admet d'autre part que 1% des nouveaux-nés et 20 à 25% des produits d'avortement sont atteints d'une aberration chromosomique. Selon les estimations de l'OMS, le pourcentage des sujets nés vivants et atteints d'un trouble entièrement ou partiellement génétique est proche de 4%; ces patients constituent la population à laquelle le conseil génétique peut être utile.

Il est peu probable que la fréquence des affections génétiques augmente en valeur absolue; parmi les nouvelles pratiques médicales et sociales — telles que le traitement intensif des sujets atteints (traitement qui leur permet d'atteindre l'âge de la reproduction), la limitation de la taille des familles "à risque", l'avortement sélectif ou encore l'insémination artificielle — certaines ont des effets dysgéniques; toutefois, le résultat final de leurs interactions ne permet pas de craindre, à court terme, un accroissement de la fréquence des gènes délétères.

La raison principale de l'apparente augmentation des "cas génétiques" dans les milieux hospitaliers et, par conséquent, dans les services de génétique est en fait liée à la diminution des causes plus classiques de morbidité et de mortalité telles que les maladies infectieuses; ainsi les malformations congénitales sont-elles devenues, dans les pays développés, la troisième cause de mortalité.

L'évolution de la vie sociale d'autre part, la volonté de choisir le nombre de ses enfants et de tout mettre en oeuvre pour qu'ils naissent et demeurent en bonne santé sont d'autres facteurs expliquant l'essor qu'ont pris les centres de génétique.

C'est pour tenter de déterminer la valeur et l'impact de la consultation de génétique sur la population concernée que cette étude, portant sur les vingt ans d'activité de l'Institut de Génétique Médicale de Genève, a été entreprise.

Les experts de l'OMS encouragent un tel contrôle; ils estiment que celui-ci devrait permettre :

- a) d'estimer la valeur d'ensemble des conseils donnés;
- b) de déterminer dans quelle mesure et de quelle manière les conseils ont été suivis;
- c) de maintenir le contact avec les familles vues à la consultation et de compléter les renseignements dont on dispose à leur sujet ¹.

L'importance que revêt cet acte médical, dans la vie du couple-consultant et de sa famille justifie pleinement, à nos yeux, une telle démarche. Elle s'inscrit dans le cadre logique de la consultation; en révélant, le cas échéant, les aspects insatisfaisants ou les lacunes de celle-ci, elle devrait permettre au généticien de pratiquer les réajustements nécessaires et d'améliorer ainsi l'efficacité de son travail.

Si ce projet semble théoriquement réalisable, son application soulève diverses critiques. En effet, les couples-consultants, bien qu'étant tous préoccupés par un même souci, à savoir la santé de leurs futurs enfants, représentent en fait autant de situations différentes, qui appellent chacune une réponse adaptée. De nombreux facteurs interviennent dans la décision que prennent les consultants; devant l'impossibilité de pouvoir tous les appréhender, nous devons nous limiter, dans la plupart des cas, à l'aspect médical.

L'accroissement des connaissances et des moyens d'action dont a bénéficié le généticien au cours des vingt dernières années constitue également un facteur préjudiciable pour une analyse globale; en effet, les progrès de la génétique ont été spectaculaires durant ce laps de temps : alors que le nombre exact de chromosomes du caryotype humain n'a été précisément connu qu'en 1956, le développement de la cytogénétique a permis de décrire, jusqu'à ce jour, plus de 50 syndromes liés à des aberrations de nombre et de structure des chromosomes; de plus la technique nouvelle de l'amniocentèse permet, depuis 1965, de déterminer le caryotype du fœtus in utero et de pratiquer ainsi une prévention efficace.

En génétique, le catalogue des affections mendéliennes de *McKusick* s'est considérablement enrichi au cours de ses éditions successives, passant de 1487 affections héréditaires connues en 1966 à 2336 dans l'édition de 1975. Notons cependant que la plupart de ces affections sont très rares et que leur méconnaissance, il y a 15 ans, ne doit pas avoir notablement faussé la qualité des conseils donnés.

L'amniocentèse qui permet le dépistage in utero des aberrations chromosomiques (dès 1965), de nombreuses affections du métabolisme

¹ Org. Mond. Santé : La consultation de génétique. Sér. Rapp. techn., 416, 1969.

(dès 1966-1967) et des malformations du tube neural (dès 1972) représente sans conteste, pour le généticien, le progrès le plus remarquable de ces dernières années. Avant l'avènement de cette technique et dans les cas où elle aurait été indiquée, les conseils ont dû souvent être réservés voire défavorables; actuellement, pour les mêmes situations, il n'y a pratiquement plus de contre-indication.

L'analyse que nous présentons ici ne peut donc avoir, de par sa nature, de rigueur scientifique au sens strict du terme. Sa valeur repose essentiellement sur la présentation de problèmes médicaux variés ayant entraîné la consultation d'un généticien et sur l'impact qu'a eu, auprès des familles concernées, l'intervention de celui-ci.

D'autres travaux analogues ont été entrepris dans différents centres de génétique; leur confrontation, bien que difficile, révèle de grandes similitudes : on retrouve les mêmes motifs de consultation; la décision que prennent les consultants et l'état de santé des enfants nés après la consultation sont des facteurs également très comparables. Bien que rien ne permette de l'affirmer, il serait tentant de voir l'influence du généticien dans les différences observées d'une enquête à l'autre; celui-ci peut, en effet, influencer différemment le comportement des consultants par son attitude, directive ou non, en fonction de son tempérament, optimiste ou non, qui le fera insister soit sur les 75% de chance d'un événement heureux soit sur les 25% de malchance d'un accident, soit encore en raison de la notoriété dont il jouit.

L'apport de nouvelles études rétrospectives sera sans doute d'un grand intérêt à cet égard. C'est dans ce dessein que nous présentons ce travail; nous souhaitons qu'il soit reçu comme un élément supplémentaire de comparaison et espérons modestement avoir ainsi contribué à préciser le rôle et l'importance de la consultation génétique.

BILAN PORTANT SUR 967 CONSEILS GENETIQUES DONNES DE 1948 A 1974¹

par Danielle WYSS-HUTIN

A. MATERIEL ET METHODE DE TRAVAIL

I. Matériel

De 1948, date du premier conseil génétique, à fin 1974, 967 consultations ont été demandées par des patients désireux de recevoir un pronostic génétique concernant leur descendance. Les motifs de cette consultation et la situation familiale du couple-consultant (le couple-consultant sera considéré comme l'unité dans ce travail) sont variés. Comme le montrent les tableaux et les graphiques ci-après, les *motifs de consultation* ont été classés en 6 groupes différents :

1) Antécédents² :

- a) un ou plusieurs enfants des consultants atteints;
- b) un ou les deux conjoints-consultants atteints;
- c) un ou plusieurs membres de la famille atteints; en général, il s'agit d'un frère ou d'une soeur ou d'un des deux parents des consultants.

2) Consanguinité entre les consultants ou dans leur ascendance.

3) Incident en début de grossesse (maladie, prise de médicaments, exposition aux rayons X) ou âge maternel élevé augmentant le risque d'aberrations chromosomiques, réunis sous le terme de "risques tératogènes".

4) Grossesses antérieures pathologiques s'étant terminées soit par une fausse-couche soit par la mort péri-natale de l'enfant, sans tableau clinique correspondant à une affection ou malformation génétique.

5) Incompatibilité de groupe sanguin, particulièrement du facteur Rhésus.

6) Motif autre d'intérêt général.

La *situation familiale du couple-consultant* se présente de trois manières selon le moment où, dans la vie du couple, ce conseil est demandé :

¹ Travail partiellement subventionné par le Fonds national suisse de la recherche scientifique (crédit No 3.893.72).

² Le terme "antécédent" signifie ici : affection ou malformation d'origine génétique certaine ou soupçonnée.

- a) *conseil pré-nuptial* : couples consultants non-mariés ¹
- b) *conseil "pré-grossesse"* : consultants mariés, pas de grossesse en cours;
- c) *conseil pré-natal* : consultants mariés ou, très rarement, non-mariés, venant alors qu'une grossesse est en cours.

Parfois, l'information est demandée non pour le consultant lui-même, mais pour un membre de sa famille : un père, par exemple, vient consulter au sujet du mariage futur de son fils avec sa cousine. Dans ces cas, peu fréquents, nous avons considéré comme consultant la personne concernée par le conseil et non pas celle qui est venue le chercher.

La grande majorité des situations présentait un intérêt génétique réel, soit que l'affection ou la malformation redoutée fût d'étiologie génétique connue, soit que la situation familiale permît de craindre la manifestation d'une affection génétique (lors de consanguinité par exemple).

Un certain nombre de cas concernait des patients dont le problème ne relevait pas d'une étiologie génétique certaine.

Enfin, les consultations dont les motifs entrent dans les groupes 4 à 6 forment une portion non négligeable de l'ensemble.

En plus des 967 cas pré-cités, il faut noter 10 recherches en paternité et 1 recherche concernant un échange de jumeaux, dont nous ne tiendrons pas compte dans cette étude.

II. Méthode de travail

Chaque consultant nous est connu par un dossier établi lors de la consultation et comportant notamment un arbre généalogique; une fiche, sur laquelle ont été notés les principaux renseignements utiles pour cette enquête, constitue, avec le questionnaire envoyé à une partie des couples-consultants, le principal instrument de travail.

La fiche contient les informations suivantes :

- année de la consultation;
- nom, année de naissance, profession, adresse du couple-consultant;
- nom et adresse du médecin quand le conseil est demandé par un médecin;
- situation du couple-consultant a), b) ou c) (voir ci-dessus) avec le stade de la grossesse s'il y a lieu;

¹ Parfois le consultant sera un jeune enfant que l'idée du mariage ne préoccupe pas encore et pour la descendance duquel les parents demandent un conseil génétique.

- consanguinité éventuelle;
- motif de la consultation, de 1) à 6) (voir page 1);
- événements importants, d'étiologie génétique surtout, de l'anamnèse familiale et personnelle avec un arbre généalogique succinct s'il y a lieu;
- pronostic donné au moment de la consultation (éventuellement la demande d'interruption de grossesse);
- réponse des consultants au questionnaire envoyé (voir ci-dessous).

Après avoir établi 967 fiches au nom de tous les couples-consultants, un premier tri a été fait afin de séparer les patients à propos desquels l'information était considérée comme suffisante, de ceux auxquels il fallait écrire pour compléter nos renseignements.

Nous n'avons pas écrit aux patients :

- qui ont donné spontanément de leurs nouvelles par la suite, en annonçant par exemple une naissance ou une adoption;
- qui ont reçu un avis conforme pour une interruption de grossesse lors de leur consultation;
- qui avaient consulté pour un problème d'ordre général;
- pour lesquels le risque qu'un futur enfant soit atteint était minime : le motif de la consultation étant par exemple une faible exposition aux rayons X en début de grossesse, ou un conjoint hétérozygote pour une hémoglobinoopathie;
- dont l'adresse était incomplète ou qui étaient trop difficiles à atteindre;
- qui consultaient pour un problème de stérilité;
- qui étaient trop âgés pour avoir eu de la descendance après la consultation, ou dont les enfants au sujet desquels le conseil était donné, étaient trop jeunes pour s'être mariés et avoir eu des enfants.

Les patients qui avaient consulté en 1974 n'ont été contactés qu'à fin 1975 afin qu'un temps de réflexion et de décision suffisamment long leur fût laissé.

Nous avons essayé d'atteindre tous les autres consultants, soit en leur téléphonant, soit en leur envoyant un *questionnaire* accompagné d'une lettre explicative. Dans ce questionnaire, volontairement succinct, nous demandions aux consultants d'inscrire les noms (sexe), date de naissance et état de santé de leurs enfants nés après la consultation, de nous dire si le conseil génétique reçu avait modifié leurs projets initiaux au sujet de leur descendance et de nous faire part de remarques personnelles concernant cette consultation génétique (rubrique fréquemment remplie de manière abondante et pertinente).

Note : nous utiliserons au cours de ce travail le terme de *consultant* ou *couple-consultant*, et non pas celui de patient, pour désigner la (ou les) personne(s) venant demander conseil; ce terme correspond également aux proposant(s) désigné(s) par une flèche sur les arbres généalogiques. Lorsque le conseil génétique est motivé par la présence d'une affection ou d'une malformation dans la famille, le sujet atteint sera soit un des deux (ou les deux) consultants ou *conjoint(s)* (C) soit un *enfant* des consultants (E), soit encore un *autre membre de la famille* (MF).

B. ANALYSE DES 967 CONSEILS GENETIQUES

I. *Evolution temporelle*

1) *du nombre de conseils génétiques*

Le nombre total des consultations pour conseil génétique a augmenté très régulièrement au cours des ans, passant de 236 cas pour les années 1960-1964 à 373 cas pour 1970-1974 (Figure 1 et Tableau I) ¹. Cette évolution reflète l'augmentation du besoin d'information des couples au sujet de leur descendance.

En considérant l'évolution du nombre de conseils génétiques selon le moment, dans la vie du couple, auquel il est donné soit :

- avant le mariage (conseil pré-nuptial)
- avant une grossesse (conseil "pré-grossesse")
- au cours d'une grossesse (conseil pré-natal),

on remarque que l'accroissement du nombre total de conseils génétiques est dû avant tout à une très forte augmentation du nombre des consultations "pré-grossesse"; celles-ci ont, en effet, passé de 59 cas pour les années 1960-1964 (ce qui correspond à 25% de l'ensemble des consultations de cette période) à 226 cas pour les années 1970-1974 (60,6%). Au contraire, les consultations pré-natales ont tendance à diminuer, passant de 143 cas en 1960-1964 (60,6% de l'ensemble des consultations durant ces 5 ans) à 74 cas en 1970-1974 (19,8%). Les conseils pré-nuptiaux, bien qu'augmentant régulièrement en nombre absolu, restent relativement stables proportionnellement aux autres, fluctuant autour du 20% de l'ensemble des consultations pour chaque période de 5 ans considérée (Figure 2).

2) *de la fréquence des différents motifs de consultation (présence ou non d'antécédent)*

La proportion relative de chacun des motifs de consultation ne s'est pas significativement modifiée au cours des années (Figure 3 et Tableau II); la présence d'antécédent personnel ou familial demeure le motif de consultation de plus de trois consultants sur quatre, le sujet atteint étant un enfant du couple-consultant dans près de la moitié des cas. Parmi les

¹ Nous considérons globalement les conseils génétiques donnés avant 1960 (93 cas répartis sur 10 ans).



Figure 1 : Evolution temporelle du nombre de conseils génétiques.

autres motifs de consultation, certains, comme les risques d'embryopathie dus à une incompatibilité Rhésus ou la consanguinité ont tendance à diminuer d'importance tandis que d'autres tels que les risques tératogènes (y compris les risques de trisomie 21 dus à l'âge maternel avancé) tendent plutôt à prendre davantage d'importance.

TABLEAU I :

Evolution dans le temps du nombre des différents types de conseils génétiques selon la situation familiale; entre parenthèses, le pourcentage en fonction du nombre total de consultations pour chaque période de 5 ans

Années	Nombre total de conseils génétiques pour chaque période de 5 ans 1)	Type de conseil génétique selon la situation familiale du couple-consultant 2)		
		Conseil pré-nuptial	Conseil "pré-grossesse"	Conseil pré-natal
Avant 1960	93 (9,6%)	29 (31,2%)	27 (29%)	37 (39,8%)
1960-64	236 (24,4%)	34 (14,4%)	59 (25%)	143 (60,6%)
1965-69	265 (27,4%)	71 (26,8%)	117 (44,1%)	77 (29,1%)
1970-74	373 (38,6%)	73 (19,6%)	226 (60,6%)	74 (19,8%)
TOTAL	967	207	429	331

- 1) Entre parenthèses, % par rapport au nombre total de conseils génétiques (967).
 2) Entre parenthèses, % par rapport au nombre total de conseils génétiques de chaque époque.

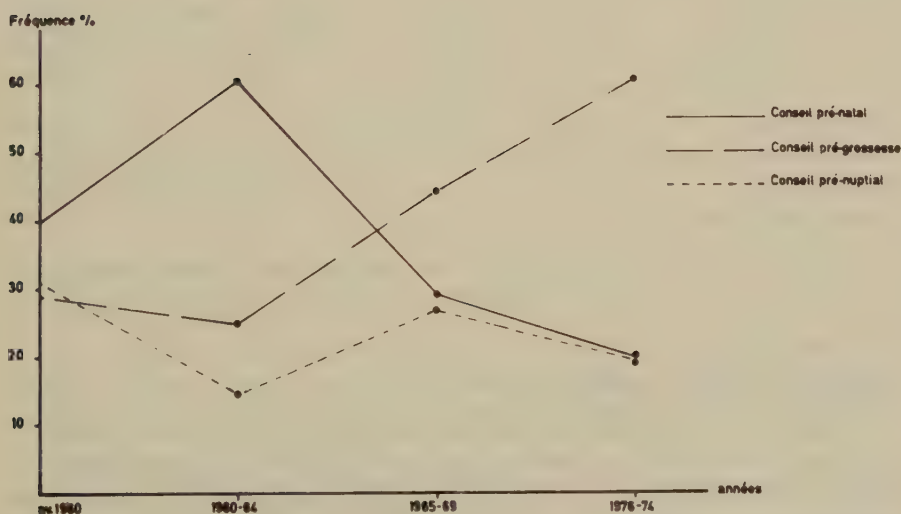


Figure 2 : Evolution temporelle de la fréquence des différents conseils génétiques selon le moment de la consultation.

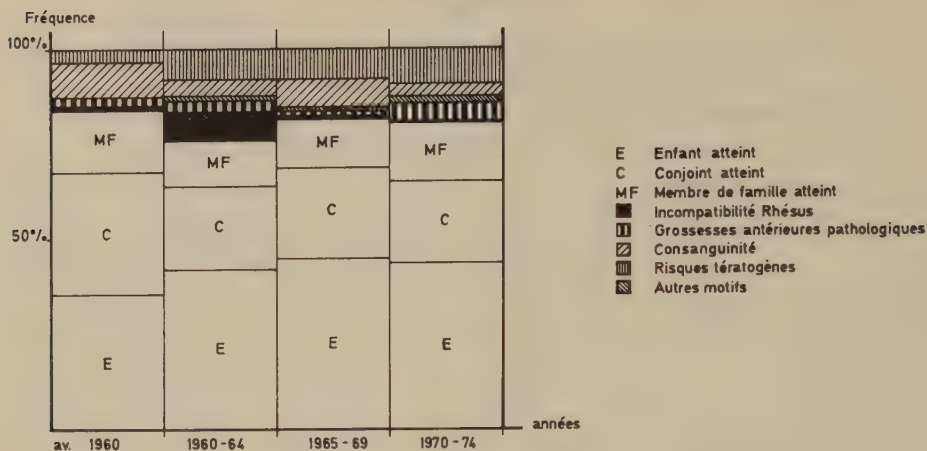


Figure 3 : Evolution temporelle des conseils génétiques (en pourcentage) selon les différents motifs de consultation.

TABLEAU II :
Evolution temporelle (en pourcentage)
des différents motifs de consultation

Motif de consultation	■ par rapport au nb total de conseils	Années			
		avant 1960	1960-1964	1965-1969	1970-1974
A. Présence d'antécédent {	enfant atteint	42,8	35,5	41,9	44,9
	conjoint atteint	23,1	32,3	22	24,1
	membre de famille atteint	14,2	16,1	11,9	12,8
B. Consanguinité seule	5,3	9,7	4,2	7,2	3,5
C. Risques tératogènes	8,1	3,2	8,0	8,0	9,4
D. Incompatibilité Rhésus	2,4	1,1	7,6	1,1	0,3
E. Grossesses antérieures pathologiques	3,0	2,1	3,0	1,1	4,6
F. Autres motifs	1,1	--	1,3	0,8	1,6
Nombre de conseils génétiques	967	93	236	265	373

II. Age des consultants (Figure 4)

L'âge des couples-consultants, au moment de la demande du conseil génétique, a été établi en tenant compte de celui de l'épouse; ce choix détermine certainement une moyenne abaissée par rapport à celle qu'on obtiendrait en considérant les âges des deux conjoints mais l'âge moyen ainsi obtenu est plus représentatif, à notre avis, de la situation du couple face à la procréation.

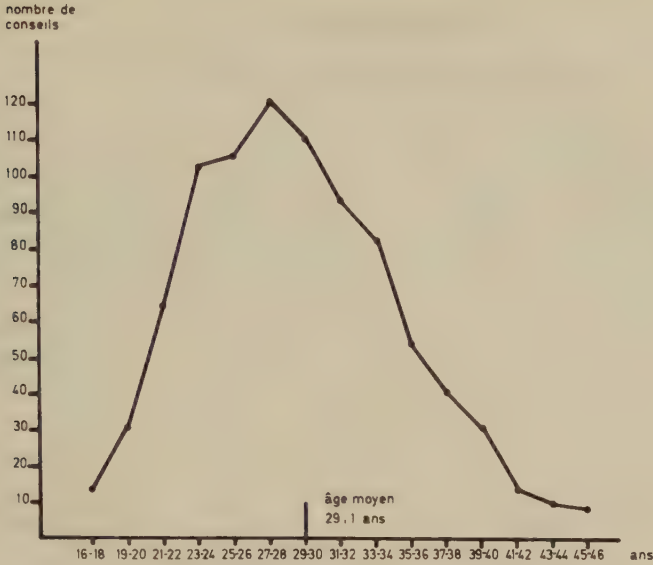


Figure 4 : Age des couples-consultants au moment du conseil génétique.

L'âge s'échelonne de 16 à 46 ans ¹ avec une moyenne de 29,1 ans pour l'ensemble des conseils génétiques; cet âge moyen est évidemment moins élevé (24,9 ans) si on ne tient compte que des conseils pré-nuptiaux, et légèrement plus élevé (30,4 ans) si on ne considère que les conseils pré-natals.

La dispersion des âges, représentée par l'écart-type (Σ)² est plus réduite pour les conseils pré-nuptiaux (4,53) que pour les deux autres catégories de conseils (5,52 pour les conseils "pré-grossesse" et 5,78 pour les conseils pré-natals).

III. Répartition et description des 967 conseils génétiques selon l'organe, l'appareil ou le système atteint

Le Tableau III indique la nature et la répartition quantitative des différents motifs de consultation; ceux-ci sont très variés et regroupent d'une part les principales malformations et affections dont l'hérédité est

¹ Les conseils génétiques demandés par des parents au sujet de la descendance de leurs enfants ne sont pas retenus dans cette évaluation.

²
$$\sigma^2 = \sqrt{\frac{\Sigma (x - \bar{x})^2}{N}}$$

TABLEAU III :
Motifs des 967 conseils génétiques

Système, organe ou appareil atteint	NOMBRE	
	Dans chaque groupe	Total (et pourcentage par rapport au nombre total, soit 967)
SYSTEME NERVEUX CENTRAL		181 (18,7%)
<u>Malformations</u>		51
spina bifida	6	
anencéphalie	13	
hydrocéphalie	14	
hydrocéphalie et spina bifida	6	
microcéphalie	5	
autres	7	
<u>Débilité mentale</u> (sauf trisomie 21)		37
<u>Affections neurologiques</u>		69
Werdnig-Hoffmann	8	
Kugelberg-Welander	3	
Charcot-Marie-Tooth	2	
chorée de Huntington	3	
ataxie (Friedreich, Roussy-Lévy)	4	
maladie de Little	2	
syndrome de Moebius	1	
affections motrices centrales	12	
affections motrices périphériques	2	
épilepsie	32	
<u>Affections psychiatriques</u>		24
schizophrénie	11	
autres	13	
OEIL		121 (12,5%)
<u>Malformations</u>		56
anophtalmie	2	
microophtalmie	10	
colobome	2	
aniridie	3	
corectopie (pupille)	3	
ectopie (cristallin)	2	

TABLEAU III (suite) :

Système, organe ou appareil atteint	NOMBRE	
	Dans chaque groupe	Total (et pourcentage par rapport au nombre total, soit 967)
glaucome, hydrophthalmie	16	65
myopie	9	
kératocône	4	
aplasie maculaire	1	
achromatopsie	1	
nystagmus	1	
autres	2	
<u>Affections</u>		
rétinopathies : rétinite pigmentaire	22	
choroïdérémie	2	
dég. tapéto-rétinienne Leber	10	
rétinoblastome	3	
autre	1	
décollement de la rétine	1	
atrophie du nerf optique	10	
cataracte	7	
cécité (étiologie inconnue)	2	
syndrome de Norrie	2	
syndrome de Bardet-Biedl	3	
autres	2	
ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES AUTOSOMIQUES		109 (11,3%)
trisomie 21	78	
autres	7	
risque de trisomie 21 dû à l'âge maternel avancé	24	
OS, ARTICULATIONS		101 (10,4%)
<u>Malformations des membres</u>		34
syndactylie	2	
ectromélie, ectrodactylie	14	
pied-bot	9	
luxation congénitale des hanches	4	
autres	5	

TABLEAU III (suite) :

Système, organe ou appareil atteint	NOMBRE	
	Dans chaque groupe	Total (et pourcentage par rapport au nombre total, soit 967)
<u>Anomalies crâniennes et faciales</u>		30
fentes labiales et/ou palatines	20	
dysostose mandibulo-faciale	1	
syndrome de Pierre-Robin	3	
syndrome d'Apert	2	
autres	4	
<u>Affections osseuses et articulaires</u>		37
nanisme	11	
syndrome de Marfan	5	
syndrome d'Ellis-van Creveld	2	
osteogenesis imperfecta congenita	8	
maladie de Madelung	2	
arthrogrypose	5	
autres	4	
<u>OREILLE</u>		69(7,1%)
malformation	4	
surdit�� et surdi-mutit��	59	
syndrome de Waardenburg-Klein	6	
<u>MALFORMATIONS ET AFFECTIONS VISCERALES</u>		58(6%)
cardiopathies	25	
malformations r��nales	6	
malformations du syst��me digestif	2	
malf. et affection syst��me pulmonaire (asthme)	8	
malf. syst��me uro-g��nital (y compris aberrations gonosomiques et st��rilit��)	11	
autres	6	
<u>RISQUES TERATOGENES</u>		54(5,6%)
dus �� des m��dicaments	4	
dus �� des rayons X ou radioactifs	26	
dus �� une maladie au d��but ou avant une grossesse	24	

TABLEAU III (suite) :

Système, organe ou appareil atteint	NOMBRE	
	Dans chaque groupe	Total (et pourcentage par rapport au nombre total, soit 967)
POLYMALFORMATIONS ET SYNDROMES COMPLEXES		51 (5,3%)
<u>Polymalformations</u>		31
<u>Syndromes complexes</u>		20
syndrome de Foerster	1	
syndrome de Potter	5	
syndrome de Poland	1	
syndrome de Bonnevie-Ullrich	1	
syndrome de Recklinghausen	4	
syndrome de Rubinstein-Taybi	1	
syndrome de Grönblad-Strandberg	2	
syndrome de Rendu-Osler	1	
syndrome de Lowe	1	
syndrome de Klippel-Trénaunay	1	
syndrome de Holt-Oram	1	
syndrome de Biemond	1	
-----	-----	-----
CONSANGUINITE (seule)	51	51 (5,3%)
-----	-----	-----
SANG		49 (5,1%)
<u>Hémopathie</u>		26
hémophilie	14	
thalassémie	8	
autres	4	
<u>Incompatibilité</u>		23
Rhésus	22	
ABO	1	
-----	-----	-----
TROUBLES DU METABOLISME		42 (4,3%)
syndrome adrénogénital	2	
affection de la thyroïde	6	
albinisme universel, albinoïdisme	5	
phénylcétonurie	2	
porphyrie	1	
diabète	6	
mucoviscidose	8	

- *des malformations et affections du SNC* (181 CG¹ soit 18,7% de l'ensemble) parmi lesquelles l'hydrocéphalie, l'anencéphalie, le retard mental (non compris la trisomie 21), les affections motrices centrales et l'épilepsie sont les affections les plus fréquentes;
- *des malformations et affections de l'oeil* (121 CG soit 12,5%), la microphthalmie, le glaucome, la rétinite pigmentaire, la dégénérescence tapéto-rétinienne de Leber et l'atrophie du nerf optique étant les principales;
- *des aberrations chromosomiques autosomiques*, y compris la crainte de leur apparition due à un âge maternel avancé (109 CG soit 11,3%); ces conseils génétiques sont principalement motivés par la présence d'un enfant trisomique 21;
- *des malformations et affections des os, des articulations et du cartilage* (101 CG soit 10,4%) particulièrement représentées par des ectromélies et ectrodactylies, des fentes labiales et palatines et des nanismes.

* Un deuxième grand groupe, formé du tiers de toutes les consultations, est composé d'une série de motifs représentant chacun 4 à 7% de l'ensemble; ce sont :

- *les malformations et affections de l'oreille*;
- *les malformations viscérales*, principalement les cardiopathies, et les malformations uro-génitales (y compris les aberrations gonosomiques et les stérilités);
- *les consultations pour risque d'embryopathie* (maladie, médicaments, rayons X au début d'une grossesse);
- *les polymalformations et les syndromes* n'entrant pas dans un groupe particulier à cause de leur complexité;
- *les cas de consanguinité*, sans antécédent personnel ou familial;
- *les hémopathies* (y compris les incompatibilités Rhésus);
- *les troubles du métabolisme*.

Enfin, une troisième série de motifs, moins fréquents, concerne :

- *les grossesses antérieures pathologiques*;
- *les myopathies*;
- *les affections de la peau*;
- *les motifs variés* (problème racial).

Remarque : la proportion des CG pour des affections et malformations de l'oeil et de l'oreille (respectivement 12,5% et 7,1% de l'ensemble) est anormalement élevée par rapport à celle des autres motifs; d'une part, en effet, l'Institut de Génétique médicale travaille en collaboration étroite avec la Clinique d'Ophthalmologie (Prof. J. Babel); d'autre part, deux institutions s'occupant de jeunes sourds-muets à Berne et à Zürich, ont pris l'habitude de s'adresser au professeur Klein pour recevoir des conseils génétiques prénuptiaux lorsque des projets de mariage existent parmi leurs patients.

¹ CG = conseil génétique.

La nature et la proportion relative des affections répertoriées dans ce travail sont donc davantage représentatives des intérêts et collaborations particulières de l'Institut que de la répartition de ces affections

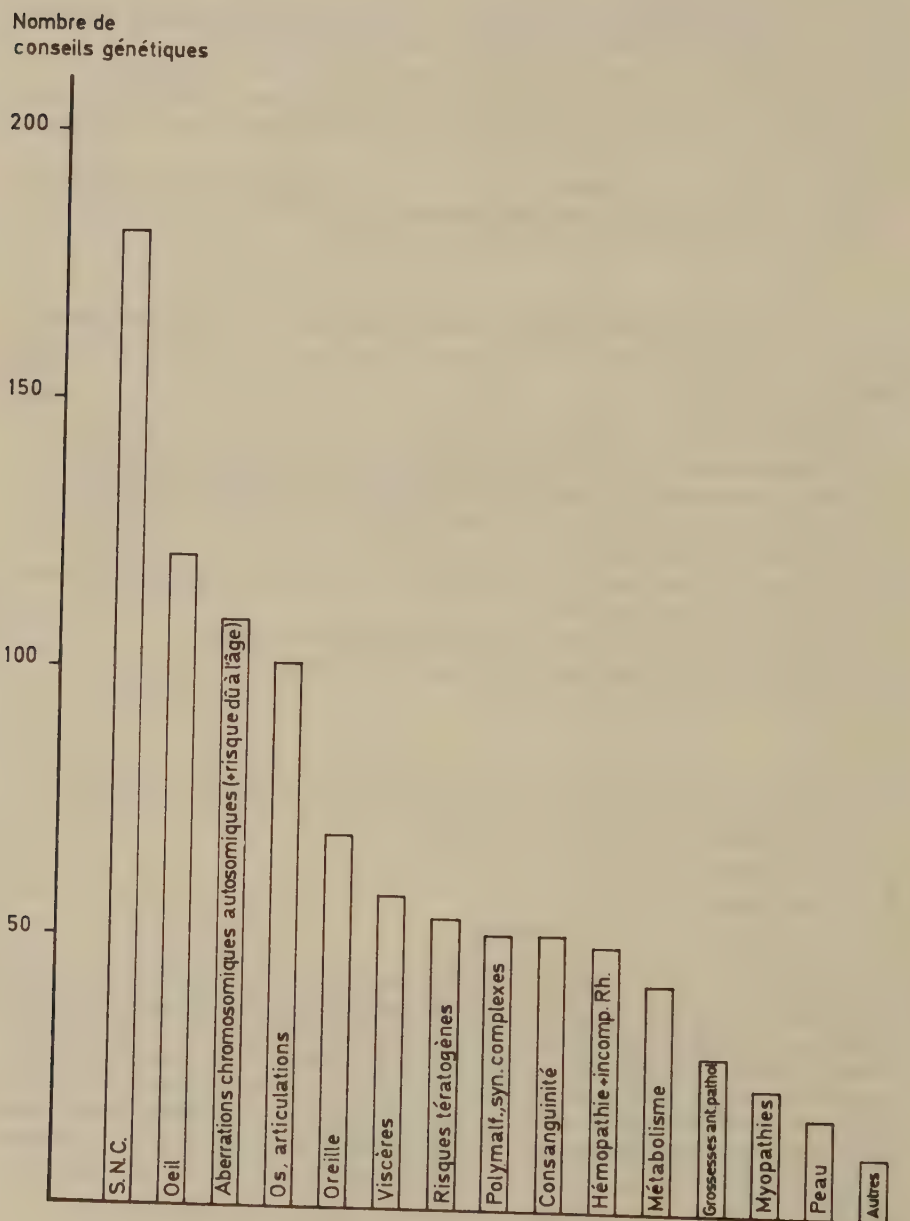


Figure 5 : Répartition quantitative des motifs de consultation.

dans la population. La Figure 5 illustre la répartition des 967 conseils génétiques selon l'organe, l'appareil ou le système atteint.

IV. Histoire et situation familiales

Le Tableau IV établit la répartition des 967 conseils génétiques selon le motif de consultation et la situation familiale du consultant : environ 8 conseils génétiques sur 10 (775/967) ont été motivés par la présence d'antécédents; les risques tératogènes ¹ (78) et de consanguinité (51) représentent deux motifs importants lorsqu'il n'y a pas d'antécédents, les autres situations (incompatibilité Rhésus, grossesses antérieures pathologiques et motifs autres) étant moins fréquentes.

TABLEAU IV :
*Répartition des 967 conseils génétiques
selon le motif de consultation et la situation familiale*

Motif de la consultation	conseil pré-nuptial		conseil "pré-grossesse"		conseil pré-natal		total
	nb de cas	%	nb de cas	%	nb de cas	%	nb de cas
A. Présence d'antécédent {	-	-	267 (14)	64,5	147 (12)	35,5	414
	enfant atteint						
	conjoint atteint	112 (8)	50	56 (4)	25	56 (4)	224
	membre de famille atteint	52 (12)	37,9	49 (6)	35,8	36 (6)	137
Total des cas avec antécédent	164 (20)	21,2	372 (24)	48	239 (22)	30,8	775
B. Consanguinité seule	37	72,5	5	9,8	9	17,6	51
C. Risques tératogènes	2	2,6	14	17,9	62	79,5	78
D. Incompatibilité Rhésus	1	4,3	6	26	16	69,6	23
E. Grossesses antérieures pathologiques	-	-	27	93,1	2	6,9	29
F. Autres motifs	3	27,3	5	45,4	3	27,3	11
Total des cas sans antécédent -	43	22,4	57	29,7	92	47,9	192
TOTAL GÉNÉRAL	207	21,4	429	44,4	331	34,2	967

N.B. — Entre parenthèses, nombre de consultations pour lesquelles un risque dû à la consanguinité s'ajoutait à celui de la présence d'un antécédent familial ou personnel.

Le pourcentage est indiqué en fonction des différents motifs de consultation.

1. Motifs de consultation et situation familiale

Envisagée en fonction de la situation familiale au moment de la consultation, la répartition des conseils génétiques montre que :

- 78,6% des consultants étaient déjà mariés lorsqu'ils ont demandé un conseil génétique :

¹ Y compris le risque dû à l'âge maternel avancé.

- 44,4% ont consulté en dehors de toute grossesse mais plus de la moitié de ceux-ci (267/429) avaient déjà, au moins, un enfant atteint;
 - 34,2% des consultants sont venus alors que l'épouse était enceinte; très souvent, c'est la présence d'un enfant (147) ou d'un conjoint (56) atteint qui motive la consultation mais on observe de plus en plus de demandes dues à la crainte de risques tératogènes que constituent soit une maladie, soit une prise de médicaments, soit encore une exposition aux rayons X durant la grossesse (62) (Tableau II).
- 21,4% de l'ensemble des conseils génétiques ont été donnés à des couples non-mariés; ceux-ci désiraient connaître, principalement, les risques de transmission de l'affection de l'un d'eux (112/207 soit 54,1%) ou d'une affection présente dans leur famille (52/207 soit 25,1%) à leurs enfants; 37 d'entre eux redoutaient les conséquences d'une consanguinité.

Le conseil pré-natal représente la plus mauvaise solution pour un couple redoutant une affection génétique : le temps de réflexion est limité et l'interruption de grossesse, si elle a lieu, est toujours traumatisante; heureusement, cette situation, fréquente dans les années 60 (voir Tableau I) devient de plus en plus rare; ceci est dû aux progrès de la contraception d'une part, à une meilleure information du public et, d'autre part, à la libéralisation de l'avortement dans la plupart des pays limitrophes de la Suisse; en effet, ces pays fournissaient alors un nombre important de cas de demandes d'interruption de grossesse motivées par la présence, dans la famille, de sujet(s) atteint(s) d'une affection génétique.

Examinons plus en détails les motifs de consultation selon la situation familiale :

a) *conseils pré-nuptiaux* : 207 consultants non-mariés ont demandé un conseil pré-nuptial (21,4% du nombre total de conseils génétiques).

Parmi ceux-ci, 164 (79,2% des conseils pré-nuptiaux) étaient motivés par la présence d'antécédents personnels (112) ou familiaux (52) auxquels s'ajoutait, pour 20 d'entre eux, une consanguinité entre les futurs conjoints ou dans l'ascendance de ceux-ci; 37 conseils étaient dus uniquement à une consanguinité et, dans 6 cas, d'autres motifs étaient invoqués : risque tératogène (2), incompatibilité Rhésus (1), problème racial (1) et conseil génétique simple (2).

Les affections qui incitent particulièrement de futurs conjoints à demander un conseil génétique pré-nuptial sont les affections et les malformations de l'oreille et les myopathies (valeurs soulignées dans le Tableau V)¹; le Tableau V donne la liste complète des antécédents, le nombre de conseils pré-nuptiaux qui s'y rapportent, ainsi que le pourcen-

¹ N'étant pas encore mariés et n'ayant donc pas encore d'enfants, ces consultants désirent être informés soit parce qu'ils sont atteints tous deux de l'affection (32 couples de fiancés sourds-muets) soit parce qu'un des futurs conjoints (6 cas) ou un autre membre de la famille (4 cas) est myopathe.

TABLEAU V :

*Affections et malformations personnelles ou familiales
ayant motivé un conseil pré-nuptial*

Nature de l'antécédent	Nombre de conseils génétiques	% par rapport au nombre de conseils motivés par cette affection ou malformation
Affections du SNC, épilepsie, psychopathies et retard mental	29	29/181 = 16 %
Malformations et affections oculaires	42	42/121 = 34,7 %
Aberrations chromosomiques autosomiques	3	3/ 85 = 3,5 %
Malformations de membres, crâne, face, os et articulations	16	16/101 = 15,8 %
Malformations de l'oreille, surdités et surdi-mutités	39	39/ 69 = <u>56,5 %</u>
Malformations viscérales	7	7/ 58 = 12,1 %
Syndromes complexes	3	3/ 21 = 14,3 %
Hémopathies	7	7/ 26 = 26,9 %
Affections du métabolisme	6	6/ 42 = 14,3 %
Myopathies	10	10/ 23 = <u>43,5 %</u>
Affections de la peau	2	2/ 18 = 11,1 %
Nombre total de conseils pré-nuptiaux avec antécédent personnel ou familial	164	

tage des conseils pré-nuptiaux par rapport au nombre total de conseils génétiques motivés par chacun de ces antécédents ¹.

b) *conseils "pré-grossesse"* : 429 conseils ont été demandés par des couples consultant en dehors de toute grossesse (44,4% de tous les conseils génétiques). La répartition selon les différents motifs de consultation est la suivante :

- 372 couples (86,7% des conseils "pré-grossesse") ont demandé conseil parce qu'ils craignaient la réapparition d'une affection ou d'une malformation présente dans leur famille; dans 267 cas, le sujet atteint était un enfant du

¹ Les mêmes informations sont données (Tableaux VI et VII) au sujet des conseils "pré-grossesse" et pré-natals.

couple-consultant; dans 56 cas, le patient était un des deux conjoints (ou les deux); enfin, dans 49 cas, il s'agissait d'un autre membre de la famille (père, mère, frère ou soeur le plus souvent); une parenté entre conjoints était un motif supplémentaire de consultation dans 24 cas;

- 5 conseils étaient motivés uniquement par la présence d'une consanguinité entre les consultants ou dans leur ascendance;
- 14 conseils ont été donnés à des couples préoccupés soit par un âge maternel avancé (10), soit par les risques d'embryopathie qu'avait pu augmenter une exposition à des rayons X ou radioactifs (4);
- 6 couples ont consulté pour un problème d'incompatibilité de facteur Rhésus; l'information était demandée soit avant de concevoir le premier enfant, soit après la naissance d'un enfant n'ayant pas présenté de problème hémolytique;
- 27 femmes ont consulté pour savoir si leurs grossesses pathologiques successives (fausses couches, enfant mort-né) pouvaient avoir une étiologie génétique;
- enfin 5 couples avaient une raison autre de demander conseil : gémellité familiale, sex-ratio, brides amniotiques, malformations urétro-génitales chez la consultante et conseil génétique simple.

Bien qu'il soit difficile d'interpréter le Tableau VI, puisque les conseils "pré-grossesse" sont les plus nombreux et sont présents en nombre important quelle que soit la nature de l'antécédent, nous pouvons observer néanmoins que certaines malformations, de type osseux ou viscéral de même que les polymalformations, les aberrations chromosomiques et les affections de la peau suscitent chez les consultants le désir de s'informer de préférence avant d'envisager la naissance d'un enfant; en effet, plus de la moitié de ces cas ont motivé un conseil "pré-grossesse".

Cette attitude prudente est liée sans doute à la nature malformative, évidente dès la naissance et gravement handicapante de ces affections.

c) *conseils pré-natals* : 331 conseils pré-natals ont été demandés (34,2% de tous les conseils génétiques). Ils se répartissent de la manière suivante :

- 239 couples (72,2% des conseils pré-natals) désiraient connaître, pour la grossesse en cours, le risque de réapparition d'une affection ou d'une malformation présente, soit chez un de leurs enfants (147 cas), soit chez un des deux conjoints (56) soit chez un autre membre de la famille (36). Il s'ajoutait un risque supplémentaire dû à une consanguinité pour 22 couples;
- 9 couples consanguins, ou issus d'ascendants consanguins, étaient inquiets pour leur descendance bien qu'il n'y eût pas de tare familiale;
- 62 couples craignaient l'apparition d'une affection ou d'une malformation chez leur futur enfant, pour des raisons d'âge maternel avancé (13 cas) ou à cause d'une exposition à des rayons X (21 cas), d'une infection virale (24 cas) ou d'une prise de médicaments en début de grossesse (4 cas);
- 16 couples redoutaient un ictère néo-natal grave dû à une incompatibilité de facteur Rhésus; la plupart de ces consultants avaient déjà eu un ou plusieurs enfants atteints d'un ictère à la naissance;

- 2 femmes avaient vécu des grossesses antérieures pathologiques;
- enfin, 3 conseils étaient motivés par d'autres soucis : gémellité familiale, placenta praevia et problème racial.

Sur le Tableau VII, nous voyons que les affections liées de préférence à un conseil pré-natal sont les hémopathies et les affections du métabolisme; pour ces deux sortes d'antécédents, près de la moitié des conseils demandés sont des conseils pré-natals, autrement dit "tardifs", reflétant peut-être une certaine insouciance ou une mauvaise connaissance de la nature héréditaire de ces affections.

TABLEAU VI :

Affections ou malformations personnelles ou familiales ayant motivé un conseil "pré-grossesse"

Nature de l'antécédent	Nombre de conseils génétiques	% par rapport au nombre de conseils motivés par cette affection ou malformation
Malformations et affections du SNC, épilepsie, psychopathies, retard mental	81	81/181 = 44,8 %
Malformations et affections oculaires	48	48/121 = 39,7 %
Aberrations chromosomiques autosomiques	61	61/ 85 = <u>71,8 %</u>
Malformations des membres, crâne et face, os et articulations	56	56/101 = <u>55,4 %</u>
Malformations de l'oreille	14	14/ 69 = 20,3 %
Malformations viscérales	33	33/ 58 = <u>56,9 %</u>
Polymalformations et syndromes complexes	41	41/ 51 = <u>80,4 %</u>
Hémopathies	8	8/ 26 = 30,8 %
Affections du métabolisme	17	17/ 42 = 40,5 %
Myopathies	4	4/ 23 = 17,4 %
Affections de la peau	9	9/ 18 = 50 %
Nombre total de conseils "pré-grossesse" avec antécédent personnel ou familial	372	

TABLEAU VII :

*Affections ou malformations personnelles ou familiales
ayant motivé un conseil pré-natal*

Nature de l'antécédent	Nombre de conseils génétiques	% par rapport au nombre de conseils motivés par cette affection ou malformation
Malformations et affections du SNC, épilepsie, psychopathies, retard mental	71	71/181 = 39,2 %
Malformations et affections oculaires	31	31/121 = 25,6 %
Aberrations chromosomiques autosomiques	21	21/ 85 = 24,7 %
Malformations des membres, crâne, face, os et articulations	29	29/101 = 28,7 %
Malformations de l'oreille	16	16/ 69 = 23,2 %
Malformations viscérales	18	18/ 58 = 31 %
Polymalformations et syndromes com- plexes	7	7/ 51 = 13,7 %
Hémopathies	11	11/ 26 = <u>42,3</u> %
Affections du métabolisme	19	19/ 42 = <u>45,2</u> %
Myopathies	9	9/ 23 = 39,1 %
Affections de la peau	7	7/ 18 = 38,9 %
-----	-----	-----
Nombre total de conseils prénatals avec antécédent personnel ou familial	239	

2. Sujet atteint et situation familiale au moment du conseil

Si nous examinons maintenant la répartition des conseils génétiques en fonction du sujet atteint ou des autres motifs retenus en l'absence d'un antécédent, et en fonction de leur relation avec la situation familiale (Tableau IV), nous constatons que :

- 64,5% des conseils motivés par la présence d'un (ou de plusieurs) enfant(s) atteint(s) sont des conseils "pré-grossesse";
- 50% des demandes, lorsqu'un des deux conjoints (ou les deux) est atteint, sont faites avant le mariage;

- les conseils génétiques dus à la présence d'un membre de la famille atteint sont également les plus fréquents avant le mariage (37,9%);
- la très grande majorité (72,5%) des conseils motivés par une consanguinité entre les conjoints ont été demandés avant le mariage;
- 93,1% des consultants ayant vécu des grossesses antérieures pathologiques ont consulté avant d'envisager une nouvelle tentative;
- la majorité des consultants (79,5%) redoutant les effets de risques tératogènes divers et ceux d'une incompatibilité Rhésus (69,6%) ont demandé conseil alors qu'une grossesse était déjà en cours.

3. Sujet atteint et nature de l'affection

775 conseils génétiques ont été demandés à cause de la présence, dans la famille des consultants, d'un sujet atteint; il s'agit d'un enfant du couple-consultant dans 414 cas (53,4%), d'un ou des deux conjoints dans 224 cas (28,9%) et d'un autre membre de la famille chez les 137 autres consultants (17,7%) (Tableau VIII).

Nous pouvons donc dire que sur 10 conseils génétiques motivés par la présence d'un antécédent, le sujet atteint est :

- dans 5 cas, un (ou plusieurs) enfant(s) du couple-consultant;
- dans 3 cas, un (ou les deux) conjoint(s);
- dans 2 cas, un (ou plusieurs) autre(s) membre(s) de la famille.

En examinant plus attentivement cette répartition, nous remarquons qu'elle peut varier selon la nature de l'affection, en effet :

- le sujet atteint est un *enfant* du couple-consultant dans plus de 75% des CG demandés en raison d'une malformation du SNC, d'une aberration chromosomique (essentiellement trisomie 21) et d'un syndrome polymalformatif ou complexe, et dans environ 60% des CG demandés pour des malformations des membres, du crâne, de la face, des os et des articulations et des viscères;
- le sujet atteint est un des deux *conjoint(s)* (ou les deux) dans environ 50% des CG demandés à cause de la présence d'une épilepsie, d'une malformation ou affection oculaire ou d'une surdi-mutité ¹;
- le sujet atteint est un autre *membre de la famille* dans environ 50% des CG motivés par un retard mental, une affection psychiatrique ou une myopathie.

Cette observation est sans surprise : en effet, lorsque le sujet atteint est un des deux conjoints-consultants, il est évident que, pour qu'il puisse envisager de procréer, l'affection dont il souffre ne doit pas être trop handicapante; on peut d'autre part supposer que lorsque la transmission héréditaire de l'affection redoutée est bien connue (hérédité autoso-

¹ A noter les 32 couples de sourds-muets envoyés à l'Institut par l'intermédiaire d'une institution spécialisée.

TABLEAU VIII :

Nature de l'antécédent et lien de parenté avec le sujet atteint

Nature de l'antécédent	Nombre de conseils génétiques	Sujet atteint		
		Enfant	Conjoint	Membre de famille
Malformations du SNC	51	<u>48</u>	-	3
Affections du SNC - Retard mental	37	15	2	<u>20</u>
- Aff. neurologiques	37	24	4	9
- Epilepsie	32	5	<u>15</u>	12
- Aff. psychiatriques	24	3	6	<u>15</u>
Malformations de l'oeil	56	24	<u>31</u>	1
Affections de l'oeil	65	18	<u>38</u>	9
Aberrations chromosomiques autosomiques	85	<u>72</u>	-	13
Malformations des membres	34	<u>22</u>	10	2
Anomalies crâniennes et faciales	30	<u>19</u>	5	6
Affections osseuses et articulaires	37	<u>22</u>	10	5
Malformations et affections de l'oreille	69	17	<u>44</u>	8
Malformations viscérales	58	<u>38</u>	19	1
Polymalformations et syndromes complexes	51	<u>42</u>	5	4
Hémopathies	26	9	9	8
Troubles du métabolisme	42	22	11	9
Myopathies	23	3	9	<u>11</u>
Affections de la peau	18	11	6	1
TOTAL	775	414	224	137
% par rapport aux 775 conseils génétiques		53,4 %	28,9 %	17,7 %

valeurs soulignées == : plus de 75% de sujets atteints par rapport au nombre de cas motivés par tel antécédent

valeurs soulignées — : environ 50% de sujets atteints.

mique dominante et liée au sexe surtout), les consultants désirent être informés même si le sujet atteint n'est ni un enfant du couple-consultant ni un des deux conjoints; ceci se vérifie dans notre cas pour les myopathies où, sur 23 consultants, 11 avaient comme sujet atteint un membre de la famille (oncle, père, cousin...); il se trouve également que c'est un membre de la famille qui est le cas-index dans plus de 50% des conseils dont le motif est un retard mental ou une psychopathie, démontrant ainsi que les affections dont l'hérédité est redoutée mais mal connue suscitent également un comportement de grande prudence; enfin, on comprend le désir de parents ayant un enfant gravement atteint, physiquement ou intellectuellement, de s'informer sur les risques de récurrence possibles avant d'envisager une nouvelle grossesse.

4. Nombre de sujets atteints par famille

Pour mesurer l'importance de l'affection principale qui motive la consultation, nous avons recensé tous les sujets atteints de l'affection principale dans chaque famille. Pour 775 familles, nous avons relevé 1360 patients dont 1164 vivants¹. Il y a donc 1,7 sujet atteint par famille si on tient compte de tous les patients et 1,5 atteint si on ne comptabilise que les survivants, ce qui correspond mieux au poids du fardeau génétique. Le Tableau IX décrit cette répartition et montre que :

- dans 483 cas, il n'y a qu'un sujet atteint; un des deux conjoints (100), un enfant du couple-consultant (318) ou un autre membre de la famille (65);
- 19 conseils génétiques ont été donnés à des conjoints souffrant tous deux de la même affection, consistant dans la majorité des cas en une surdi-mutité²;
- dans les 273 autres cas, il y avait au minimum deux sujets atteints, souvent davantage, puisque nous avons dénombré 841 patients.

5. Affections associées dans la famille, la fratrie et chez le cas-index

Parmi les 775 conseils génétiques motivés par la présence d'antécédents, nous avons observé 96 familles avec une (81), deux (13) ou trois (2) affections associées, 48 fratries avec une (44), deux (4) affections associées et, dans 49 cas, le cas-index souffrait d'une (42), de deux (6) ou de trois (1) affections supplémentaires (Tableau X).

¹ 191 patients sont morts en bas âge (181) ou dans les vingt premières années (10); cinq conseils génétiques ont été demandés après un avortement spontané ayant montré un fœtus atteint.

² Les modes de transmission différents correspondant à diverses formes de surdi-mutité seront envisagés plus loin (Tableau XII); pour ce qui concerne le motif de consultation, la surdi-mutité constitue une seule affection.

TABLEAU IX :

*Répartition des 775 conseils génétiques avec antécédents
selon le(s) sujet(s) atteint(s)
et nombre de sujets atteints de l'affection ou malformation principale*

Sujet(s) atteint(s)	Nombre de conseils génétiques	Nombre de sujets atteints au total
1 conjoint	100	100
2 conjoints	19	36
1 conjoint + 1 (ou plusieurs) autre(s) membre(s) de famille	90	317
2 conjoints + 1 (ou plusieurs) autre(s) membre(s) de famille	15	58
1 enfant	318	318
Plusieurs enfants	54	114
1 (ou plusieurs) enfant(s) + 1 conjoint	15	42
1 (ou plusieurs) enfant(s) + 1 (ou plusieurs) autre(s) membre(s) de famille	27	78
1 autre membre de famille	65	65
Plusieurs autres membres de famille	72	232
TOTAL	775	1.360

TABLEAU X :

Affections et malformations associées

	Dans la famille	Dans la fratrie	chez le cas index
1 affection associée	81	44	42
2 affections associées	13	4	6
3 affections associées	2	-	1
TOTAL	96	48	49

En présence de plusieurs affections, nous avons choisi comme affection principale celle dont le risque de récurrence était le plus élevé; le consultant était alors informé des risques supplémentaires.

Les associations d'affections observées et dont les plus intéressantes sont présentées dans le Tableau XI entraînent quelques remarques :

- dans certains cas, il peut s'agir d'une manifestation incomplète de l'affection principale; par exemple :

syndrome d'Ellis van Creveld et hexadactylie,
haute myopie et décollement de la rétine,
maladie de Steinert et cataracte,
syndrome de Pierre-Robin et fente labiale d'une part, cardiopathie d'autre
part,
rétinite pigmentaire et héméralopie.

Il ne s'agirait alors pas, dans ces familles, d'affections associées mais d'une même affection à expressivité très variable atteignant différents sujets; notons cependant que ces affections peuvent exister indépendamment de tout syndrome;

- dans d'autres cas, les affections associées montrent une analogie quant à l'organe atteint ou au mécanisme en cause; cela pourrait révéler une "tendance familiale" à développer ces affections; citons les associations suivantes :

microphthalmie et arrêt du développement embryonnaire,
débilité mentale et psychopathie,
débilité mentale et épilepsie,
syndrome de Marfan et syndrome d'Ehlers-Danlos,
trisomie 21 et syndrome 47,XXX,
les nombreux cas d'associations diverses d'affections de l'oeil;

- enfin, signalons des associations, d'affections souvent monogéniques, dues apparemment au hasard :

syndrome de Groenblad-Strandberg et déficience en G6PD,
thrombasthénie de Glanzmann et syndrome de Lobstein,
myxoedème congénital et crâniosynostose,
dégénérescence tapéto-rétinienne et kératose palmo-plantaire,
rétinite pigmentaire et surdité congénitale,
hydrocéphalie et trisomie 21.

D'une manière générale, un grand nombre d'affections associées touchent l'oeil et l'oreille; les affections et malformations de l'oeil d'origine génétique sont très nombreuses et très bien décrites, ce qui explique sans doute cette constatation; quant à l'oreille, on note que les affections associées les plus fréquentes sont la débilité mentale, l'épilepsie et des malformations congénitales telles que luxation de la hanche, pieds-bots, trisomie 21 ou fente labiale, c'est-à-dire des affections fréquentes et communes dans la population.

TABLEAU XI :
Associations d'affections

1) dans les familles :

- psychopathie , épilepsie, débilité mentale associées dans 11 familles;
- affections et malformations de l'oreille associées à des affections touchant d'autres organes dans 6 familles;
- atrophie du nerf optique (E) et kératocône bilatéral (MF=neveu de C)
- glaucome infantile (E) et décollement de la rétine (C)
- ectopie du cristallin (E) et myopie (C) 1)
- microphthalmie et cataracte (C) et arrêt du développement embryonnaire (anophtalmie, amélie) (E)
- rétinoblastome unilatéral (C) et fente labiale (E) 2)
- rétinite pigmentaire (C) et héméralopie (E)
- polymalformations, suspicion de trisomie 21 (E) et translocation D/E (C♂) 3)
- trisomie 21 (E) et mosaïque 46,XX/47,XX,+G (C♀) (2 cas) 4)
- hydrocéphalie (E) et syndrome de Stein-Leventhal, caryotype 45,X0/46,XX/47,XXX (C)
- syndrome de Marfan (E) et syndrome d'Ehlers-Danlos (MF=nièce de C)
- syndrome d'Ellis-van Creveld (E) et anophtalmie (MF=neveu de C)
- pieds bots (E) et agénésie de l'os frontal (MF=frère de C)
- syndrome de Pierre-Robin (E) et hexadactylie (MF=nièce de C)
- polymalformations dont fente labiale (C+E) et os supplémentaire aux 2 métatarses (C)
- polymalformations (E) et fente labiale (MF=nièce de C) 5)
- reins polykystiques (C) et malformations intestinales (MF)
- spina bifida (MF=frère de C) et kystes articulaires au genou (E)
- épilepsie (2C) et hydrocéphalie (3MF=cousins de C)
- épilepsie (2C) et glycogénose cardiaque (E)

2) dans les fratries :

- affections et malformations de l'oreille associées à d'autres affections ou malformations dans 13 fratries (associations avec psychopathie et débilité mentale surtout);
- psychopathie, épilepsie, débilité mentale associées dans 3 fratries;
- haute myopie (C) et décollement de la rétine (MF=frère et soeur de C)
- pseudo-gliome et microphthalmie (2E) et myopie (E)
- glaucome juvénile et myopie (C) et myopie (MF=frère et soeur de C)
- rétinite pigmentaire (C) et héméralopie (E, MF=frère de C)
- cataracte, dyscrânie, oligophrénie (E) et myopie (E)
- trisomie 21 (E) et syndrome 47,XXX (E) 6)
- trisomie 21 (E) et leucémie (E)

3) chez le cas index :

- affections et malformations oculaires différentes associées chez 8 cas-index;	
- syndrome de Pierre-Robin	et cardiopathie, caryotype 46,XX,4q- 7)
- syndrome d'Holt-Oram	et caryotype 46,XX,t(6q-,7p+)
- cardiopathie	et caryotype 46,XY/46,XY,Cr
- trisomie 21	et hydrocéphalie 8)
- onychogryphose	et malformation utérine
- dégénérescence tapéto-rétinienne	et kératose palmo-plantaire
♂ pseudohermaphrodisme masculin	et dysostose crânienne, hypoplasie cérébrale 9)
	atrophie du nerf optique
- hypochondroplasie	et albinisme oculaire partiel
	et surdité congénitale
	hydrocéphalie légère
- aniridie bilatérale	et malformation des reins, petite taille
- syndrome de Grönblad-Strandberg	et déficience en G-6-P-D, épilepsie 10)
- rétinite pigmentaire	et surdité congénitale
- thrombasthénie de Glanzmann	et maladie de Lobstein 11)
- myxoedème congénital	et crâniosynostose

N.B. — Affection principale à gauche dans le tableau

E = enfant

C = conjoint

MF = membre de famille

- | | |
|---------------------|----------------------------|
| 1) Klein, 1958 | 7) Ferrier et Freund, 1974 |
| 2) Klein, 1957 | 8) Weyland, 1960 |
| 3) McGilvray, 1971 | 9) Bovet-Dubois, 1968-1969 |
| 4) Ferrier S., 1964 | 10) Klein, 1973 |
| 5) Klein, 1962 | 11) Gautier, 1952 |
| 6) Klein, 1968 | |

V. Modes de transmission; évaluation du risque; conseil génétique

Les différents modes de transmission des affections et malformations observées dans notre étude sont présentés dans le Tableau XII et la Figure 6. Le nombre de conseils génétiques et la proportion de chaque groupe par rapport à l'ensemble des 967 conseils y sont rapportés, de même que le nombre de cas selon la situation familiale et selon le cas-index. La répartition des 192 cas sans antécédent complète le tableau.

TABLEAU XII :

Répartition des 967 conseils génétiques selon le mode de transmission
(pour les 775 conseils génétiques avec antécédent)
et selon les autres motifs considérés (pour les 192 autres)

Motif du conseil génétique	Nombre de conseils génétiques	% par rapport aux 967 CG	Nombre de conseils génétiques selon la situation familiale			Cas-index		
			PNu	PG	PNa	E	C	MF
A. Présence d'un antécédent dont le mode de transmission est :								
- mendélien	226 } 238 } 40 }	23,4 24,6 4,1	69 51 11	70 106 12	87 81 17	54 141 14	130 71 6	42 26 20
- non mendélien : multifactoriel	121	12,5	17	83	21	81	5	35
- indéterminé	65	6,7	13	40	12	38	26	1
- aberrations chromosomiques autosomiques	85	8,8	3	61	21	72	-	13
Total	775	80,1	164	372	239	400	238	137
B. Consanguinité seule	51	5,3	37	5	9			
C. Risques tératogènes :								
- maladie	24 } 26 } 24 } 4 }	2,5 2,7 2,5 0,4	- 1 1 -	- 4 10 -	24 21 13 4			
- rayons X								
- âge maternel avancé								
- médicaments								
D. Incompatibilité Rhésus	23	2,4	1	6	16			
E. Grossesses antérieures pathologiques	29	3	-	27	2			
F. Autres motifs	11	1,1	3	5	3			
Total	192	19,9	43	57	92			
TOTAL GENERAL	967	100	207	429	331			

1. Présence d'antécédents

a) Modes de transmission

Dans 504 cas, l'affection ou la malformation se transmet selon l'hérédité mendélienne :

- autosomique dominante (AD) : 226 cas, soit 45%
- autosomique récessive (AR) : 238 cas, soit 47%
- liée au sexe (LX) : 40 cas, soit 8%

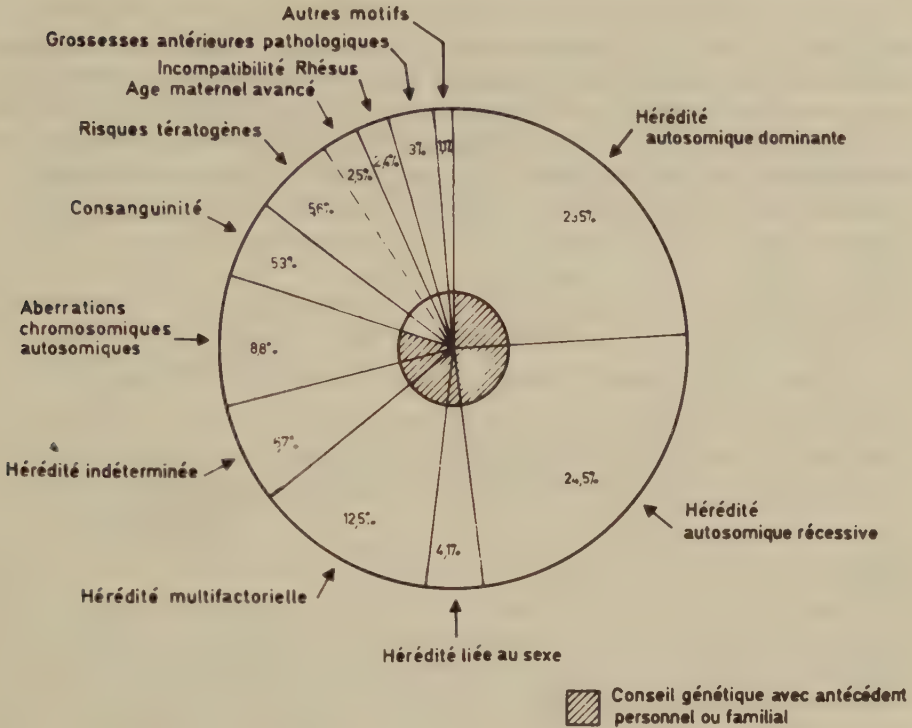


Figure 6 : Répartition quantitative (en pourcentage) des motifs de consultation et des différents modes de transmission pour les cas avec antécédents.

Il est intéressant de noter que la proportion des cas-index (E = enfant; C = conjoint; MF = autre membre de la famille) change selon le mode de transmission en respectant une certaine logique :

— plus de la moitié (130 sur 226) des cas-index consultant pour une *affection dominante*¹ sont des conjoints (C) se renseignant au sujet de leur descendance (Tableau XIII) : ils sont sans doute très sensibilisés au caractère héréditaire de leur affection, puisque celle-ci s'est généralement transmise à travers plusieurs générations dans leur ascendance. Les consultations pré-nuptiales représentent 40% de ces 130 consultations, les affections les plus fréquentes touchant l'oeil et l'oreille. Parmi les 77 couples mariés, 43 consultaient alors qu'une grossesse était en cours. 19 couples avaient déjà eu un ou plusieurs enfants atteints de l'affection redoutée (23 enfants pour 15 couples) ou d'une autre (6 enfants pour 4

¹ Arbres généalogiques Nos 7, 12 à 16, 20, 21, 23, 27, 28, 32, 37, 39, 40, 44 à 46, 56 à 59, 73, 75 à 77, 79, 80, 82, 83, 86, 88, 96, 97, 101, 110, 115, 126 à 130, 134 à 137.

couples) souvent liée à celle du père ou de la mère. Pour 13 femmes enceintes, le motif de la consultation était une affection neurologique essentiellement l'épilepsie, dont elles étaient atteintes elles-mêmes; il y avait donc, pour ces femmes, en plus du risque de transmettre l'affection à leur enfant, celui de voir leur propre état s'aggraver à la suite de la grossesse et de l'accouchement. En raison de la gravité de la situation, une interruption de grossesse a été demandée dans la majorité de ces cas (10 sur 13).

TABLEAU XIII :

Conjoint(s) atteint(s) d'une affection autosomique dominante

Moment du conseil génétique	Nombre de cas	Nature de l'affection						Enfants nés avant le conseil			
		oeil	oreille	Affect. neuro- logique	muscle	os	autres	en bonne santé	atteints même aff.	atteints autre aff.	Total
Conseil pré-nuptial	53 (40,8%)	14	13 + 1 ^{a)}	4	6	10	5	-	-	-	-
Conseil "pré-grossesse"	34 (26,1%)	10	2	3 + 1 ^{a)}	1	7	10	9 chez 8 couples	15 chez 9 couples	3 chez 2 couples	27
Conseil pré-natal	43 (33,1%)	13	3	13	1	4	9	16 chez 10 couples	8 chez 6 couples	3 chez 2 couples	27
Total	130	37	19	21	8	21	24	25 chez 18 couples	23 chez 15 couples	6 ^{b)} chez 4 couples	54

- a) les 2 conjoints sont atteints : de surdi-mutité pour le conseil pré-nuptial
d'épilepsie pour le conseil "pré-grossesse"
- b) dans 3 cas sur 6, l'affection observée chez l'enfant est certainement liée à celle du père ou de la mère :
- microphthalmie et cataracte congénitale chez le père; arrêt du développement embryonnaire chez l'enfant mort-né;
 - épilepsie chez le père et la mère; glycoséose cardiaque chez l'enfant mort à quelques jours;
 - reins polykystiques chez la mère; kystes articulaires au genou chez l'enfant.

68 consultants ont demandé un conseil génétique à la suite de la naissance d'un (51 cas) ou de plus d'un (17 cas) enfant atteint d'une affection dominante : un des deux conjoints était également atteint dans 14 cas¹. 87 enfants étaient atteints, parmi lesquels dix n'avaient pas survécu.

¹ Exceptionnellement, le cas-index considéré pour ces 14 cas a été, à cause du mode de transmission, le conjoint et non l'enfant.

— En ce qui concerne les *affections récessives*¹, les cas-index sont surtout des enfants (E) des couples-consultants (141 sur 238). Les affections dont sont atteints ces enfants touchent principalement l'oeil (24 cas), les os (22 cas), le métabolisme (20 cas) et le système nerveux central (18 cas). 47 couples ont consulté après avoir eu deux voire trois enfants atteints de l'affection redoutée, affection qui s'était révélée létale pour tous les enfants atteints dans 19 cas, et pour la moitié des enfants atteints dans 6 cas; 89 couples avaient vu cette affection apparaître pour la première fois dans leur famille à la naissance de leur enfant et, bien portants, demandaient conseil avant d'envisager une nouvelle grossesse; enfin, 5 couples avaient déjà dans leur famille un ou plusieurs apparentés atteints de l'affection redoutée.

Notons que la mortalité est quatre fois plus élevée dans les affections récessives (86 enfants morts en bas âge des suites de l'affection sur 199 enfants atteints) que dans les affections dominantes (10 sur 87) (Tableau XIV).

— Quant aux affections dont la transmission est *liée au sexe*, les plus fréquentes étant, dans nos 967 cas, l'hémophilie (14 cas) et la dystrophie musculaire de Duchenne (6 cas), nous pouvons estimer que leur gravité et leur mode de transmission sont généralement bien connus des familles "à risque" et que celles-ci, en conséquence, demandent conseil même si, et peut-être surtout si, le sujet atteint n'est qu'un oncle ou un cousin².

En plus des affections et des malformations dont l'hérédité mendélienne est bien établie, sont compris, dans ces 504 cas, un certain nombre de pathologies dont la transmission selon le mode multifactoriel est habituellement reconnue mais qui, occasionnellement, en fonction d'une anamnèse ou d'une situation particulière (consanguinité), ont pu entraîner un conseil génétique fondé sur une hérédité monogénique dominante ou récessive³.

. Dans 121 cas, le conseil génétique a été donné en tenant compte d'une *hérédité multifactorielle*⁴. Il s'agissait des affections et des malformations suivantes : malformations du système nerveux central (37 cas), débilité mentale (23 cas), cardiopathie (16 cas), fente labiale et (ou) palatine (13 cas), psychopathie (12 cas), polymalformations (11 cas), pieds-bots (4 cas) et autres (5 cas).

¹ Arbres généalogiques Nos 2, 8, 10, 11, 22, 24 à 26, 29, 31, 33, 36, 41, 47, 70 à 72, 74, 78, 81, 84, 85, 87, 99, 109, 112 à 114, 116, 117, 120 à 123.

² Arbres généalogiques Nos 30, 34, 35, 38, 42, 43, 100, 104 à 108, 131 à 133.

³ Arbres généalogiques Nos 5, 6, 17 à 19, 60, 63 à 65, 67 à 69, 89, 90, 94, 95, 98.

⁴ Arbres généalogiques Nos 1, 3, 4, 62, 66, 91, 93, 103, 118, 119.

TABLEAU XIV :

*Létalité et survie des enfants atteints
en fonction du mode de transmission de l'affection*

Mode de transmission de l'affection	Nombre d'enfants atteints par famille	Nombre de conseils	Nombre total d'enfants atteints	Nombre d'enfants atteints vivants	Nombre d'enfants atteints morts	% du nombre d'EA morts par rapport au nb total d'EA
Autosomique dominant	1	51	51	42	9	
	2 ou 3	17	36	35	1	
	total	68	87	77	10	11,5 %
Autosomique récessif	1	94	94	56	38	
	2 ou 3	47	105	57	48	
	total	141	199	113	86	43,2 %
Lié au sexe	1	8	8	8	0	
	2 ou 3	6	13	10	3	
	total	14	21	18	3	14,3 %
Multifactoriel	1	64	64	31	33	
	2 ou 3	17	35	17	18	
	total	81	99	48	51	51,5 %
Aberrations chromosomiques	1	71	71	41	30	
	2 ou 3	1	2	2	0	
	total	72	73	43	30	41,1 %
Hérédité indéterminée	1	37	37	23	14	
	2 ou 3	1	2	2	0	
	total	38	39	25	14	35,9 %
=====						
	Grand total	414	518	324	194	37,4 %

EA : enfant atteint de l'affection redoutée.

La majorité de ces conseils génétiques (81 sur 121) ont été demandés par des consultants ayant eu un enfant atteint; 17 de ces 81 couples n'ont consulté qu'après la naissance de deux enfants atteints (morts tous deux peu après la naissance dans 8 cas). Ces 81 couples

avaient eu en tout 99 enfants dont 51 (y compris 4 fausses couches avec foetus atteint) étaient morts peu après la naissance.

Parmi les 35 conseils motivés par la présence d'un membre de famille (MF) atteint, 27 cas étaient liés à une débilité mentale ou à une psychopathie.

Quant aux cinq couples qui consultaient à cause de l'affection de l'un des deux conjoints, leur problème était celui de la récurrence d'une fente labiale ou palatine, de pieds-bots, de diabète ou de schizophrénie.

. Dans 65 cas, l'hérédité de l'affection ou de la malformation n'était *pas connue ou franchement inexistante* (affections d'origine exogène); parmi les pathologies observées, notons : la dyschondroplasie d'Ollier, la dysostose mandibulo-faciale unilatérale, la micromélie ou l'amélie unilatérale, le syndrome de Pierre-Robin, l'arthrogrypose, l'anophtalmie unilatérale, la maladie de Little, le syndrome de Moebius, l'hypotonie de Walton, l'athyroïdie, le syndrome de Potter et le syndrome de Bonnevie-Ullrich.

Le sujet atteint était un enfant du couple-consultant dans 38 cas; le conseil avait été donné après la naissance du premier enfant atteint, qui était en vie dans 25 cas sur 39. Parmi les 26 conjoints atteints, 6 souffraient de stérilité ou d'hypogonadisme; d'autres consultaient pour dépression, alcoolisme ou transvestisme.

Enfin, dans 85 cas, une *aberration chromosomique*¹ était le motif de la consultation :

- le sujet atteint était un enfant du couple-consultant dans 72 cas : 73 enfants atteints sont nés dont 30 (y compris une fausse couche avec foetus atteint) sont morts peu après la naissance;
- l'aberration chromosomique était une trisomie 21 dans 78 cas, une délétion partielle du chromosome 4 (46,XX4p—), une trisomie 18, trois trisomies 13, dont une en mosaïque, une délétion partielle du chromosome 5 (syndrome du Cri-du-Chat, 46,XX5p—) et une mosaïque 46,XY/46,XYCr²;
- dans trois cas, l'étude chromosomique des parents (qui n'a pas été faite dans tous les cas) était intéressante : elle montrait une mosaïque 46,XX/47,XX+G chez la mère dans deux cas et un père porteur d'une translocation D/E dans un cas.

¹ Arbres généalogiques Nos 48 à 55.

² Cr : Chromosome en anneau.

b) *Cas particuliers*— *Conseils génétiques motivés par la présence d'un enfant atteint*

Il est intéressant d'étudier plus en détails les 414 cas pour lesquels un conseil a été demandé à la suite de la naissance d'un enfant atteint (Tableau XV) :

TABLEAU XV :
Fratrie des enfants atteints

Moment du conseil génétique et composition de la fratrie du cas - Index		Couples ayant eu un(des) enfant(s) atteint(s) d'une affection dont la transmission est :						
		AR	AD	LX	Multif.	Ab.chrom.	Indét.	Total
Conseil "pré-grossesse"	pas d'enfant normal	58	27	4	48	37	20	194
	enfant(s) normal(aux)	20	5	1	20	18	9	73
	Total	78	32	5	68	55	29	267
Conseil pré-natal	pas d'enfant normal	22	24	3	7	10	6	72
	enfant(s) normal(aux)	41	12	6	6	7	3	75
	Total	63	36	9	13	17	9	147
Nombre total de conseils génétiques motivés par la présence d'un enfant atteint		141	68	14	81	72	38	414

AR : autosomique récessif

LX : lié au sexe

AD : autosomique dominant

Multif. : multifactoriel

Ab. chrom. : aberration chromosomique

Indét. : indéterminé

- dans près de la moitié des cas (194/414), il n'y avait pas d'enfant en bonne santé dans la famille et la consultation avait lieu avant qu'une nouvelle grossesse ne soit commencée; 28 de ces 194 couples avaient, cependant, eu plus d'un enfant atteint avant de se décider à demander conseil; la mortalité de l'affection, son apparition tardive ou sa bénignité expliquent en partie cette situation;
- 73 couples, consultant en dehors de toute grossesse, avaient eu, en général avant la naissance de l'enfant atteint (57/73) un ou plusieurs enfants en bonne santé;
- 72 conseils ont été donnés en cours de grossesse à des couples qui avaient eu un (42) ou plus d'un (30 cas !) enfant atteint et aucun enfant en bonne santé;
- 75 couples dont la femme était enceinte avaient eu, en plus d'un (58) ou plus d'un (17) enfant atteint, des enfants en bonne santé; ceux-ci étaient nés souvent avant l'enfant atteint (44/75).

Une grande partie des 147 couples consultant au cours d'une grossesse sont venus avec l'intention de la faire interrompre, ne voulant pas courir à nouveau un risque élevé déterminant souvent, chez la femme, un état dépressif peu compatible avec une grossesse.

En ce qui concerne la présence, dans la famille, d'enfants en bonne santé, nous remarquons, pour les conseils "pré-grossesse", que les couples qui ont, en plus d'un (ou de plus d'un) enfant atteint, un (ou plus d'un) enfant en bonne santé, consultent moins que ceux qui n'ont pas d'enfant en bonne santé; cette observation, à laquelle on pouvait logiquement s'attendre, ne se retrouve pas pour les conseils pré-natals où les conseils génétiques sont demandés autant par des couples avec que sans enfant en bonne santé; le rapport est même, curieusement, inversé en ce qui concerne les affections autosomiques récessives pour lesquelles on trouve presque deux fois plus de consultants(41) avec enfants en bonne santé que sans (22).

La différence constatée s'explique sans doute si on admet que les grossesses déterminant les conseils pré-natals sont très souvent accidentelles et surviennent donc autant chez les couples avec que sans enfant en bonne santé.

— *Temps écoulé entre la naissance de l'enfant atteint et la demande du conseil génétique*

Le laps de temps écoulé entre la naissance de l'enfant atteint ¹ et la demande d'un conseil génétique apporte un argument supplémentaire en faveur de l'observation précédente.

En effet, comme le montrent la Figure 7 et le Tableau XVI, les conseils demandés avant le début d'une nouvelle grossesse le sont, dans 60% des cas, dans l'année qui suit la naissance de l'enfant atteint tandis que les conseils pré-natals sont requis nettement plus tardivement (46% entre 2 à 5 ans et 32% plus de 5 ans après la naissance de l'enfant atteint). Dans de nombreux cas, on peut admettre que c'est la survenue de la grossesse accidentelle et le désir de la faire interrompre qui déterminent la demande du conseil génétique et non pas le besoin d'être informé sur les risques de récurrence de l'affection.

Au contraire, les conseils génétiques demandés avant toute grossesse et peu de temps après la naissance d'un enfant atteint témoignent de la volonté du couple de décider, en toute connaissance de cause, d'une nouvelle grossesse.

c) *Evaluation du risque et conseil*

Le Tableau XVII donne la répartition des 775 conseils génétiques avec antécédent, classés selon le mode de transmission de l'affection,

¹ du dernier enfant atteint lorsqu'il y en a plusieurs.

TABLEAU XVI :

*Temps écoulé entre la naissance de l'enfant atteint
et la demande du conseil génétique*

Moment du conseil génétique et temps écoulé		Couples ayant eu un(des) enfant(s) atteint(s) d'une affection dont la transmission est :								
		AR	AD	LX	Multif.	Ab.chr.	Indét.	Total	% ¹⁾	
Conseil "pré-grossesse"	0 - 1 an	48	12	1	43	41	16	161	} 267	60
	2 - 5 ans	17	11	3	18	11	7	67		25
	plus de 5 ans	11	6	-	6	3	6	32		12
	inconnu	2	3	1	1	-	-	7		3
Conseil pré-natal	0 - 1 an	13	5	-	2	4	5	29	} 147	20
	2 - 5 ans	33	16	5	5	6	3	68		46
	plus de 5 ans	17	14	4	6	5	1	47		32
	inconnu	-	1	-	-	2	-	3		2

1) % en fonction des totaux de chacun des deux groupes

NB — pour les abréviations, voir tableau XV

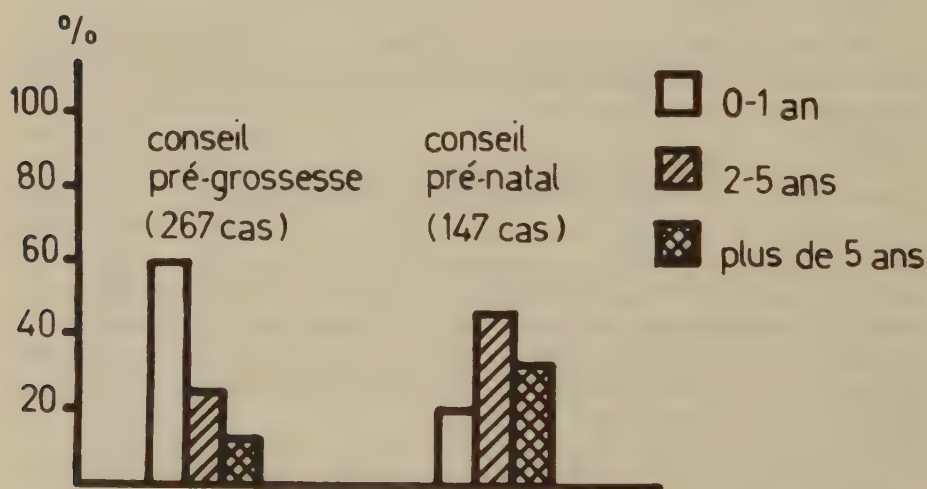


Figure 7 : Temps écoulé entre la naissance de l'enfant atteint et la demande du conseil génétique.

selon le cas-index et selon l'évaluation du risque de récurrence donné aux consultants. L'évaluation du risque de récurrence des affections génétiques dépend essentiellement de deux éléments :

- mode de transmission de l'affection;
- lien de parenté entre le sujet atteint et le consultant.

TABLEAU XVII :

*Evaluation du risque en fonction du mode de transmission
et du sujet atteint*

Mode de transmission	Evaluation du risque	Cas-index			Total
		enfant	conjoint	membre de famille	
autosomique dominant	10 % - 50 %	45	106 + 4 ^{a)}	14	169
	1 % - 9 %	4	17	14	35
	moins de 1 %	5	3	14	22
autosomique récessif	10 % - 50 %	131	2 ^{b)} + 8 ^{a)}	1	142
	1 % - 9 %	10	39	5	54
	moins de 1 %	-	22	20	42
lié au sexe	10 % - 50 %	14	2 ^{c)}	15	31
	1 % - 9 %	-	-	1	1
	moins de 1 %	-	4	4	8
multifactoriel	plus de 10 %	15	2	3	20
	1 % - 9 %	65	3	29	97
	moins de 1 %	1	-	3	4
indéterminé	élevé	2	-	-	2
	nul ou faible	36	26	1	63
aberrations chromosomiques	plus de 10 %	3	-	-	3
	1 % - 9 %	20	-	-	20
	moins de 1 %	49	-	13	62
=====					
Total		400	238	137	775

a) = 2 conjoints atteints

b) = sujets atteints des côtés maternel et paternel des conjoints

c) = conjoints apparentés dans 1 cas, conjointe hétérozygote (manifestation modérée du trait) dans l'autre cas

La pénétrance du gène (rapport entre le nombre réel et le nombre théorique de sujets atteints) et l'expressivité variable du trait (propriété d'un gène de manifester plus ou moins complètement le trait selon les individus) permettent de déterminer le risque avec une plus grande

précision; d'autres éléments d'information, telles la consanguinité et la fréquence de mutation d'un gène doivent également être considérés.

Le conseil génétique proprement dit découle logiquement de l'évaluation du risque, mais sa formulation doit tenir compte évidemment de caractéristiques propres à l'affection redoutée (traitement possible, dépistage pré-natal, létalité péri-natale ou au contraire bénignité de l'affection); de plus, il est parfois nécessaire de tenir compte de facteurs étrangers à l'affection en cause tels que conditions socio-économiques difficiles ou état de santé de la femme incompatible avec une grossesse.

Pour plus de précision, illustrons ces différents aspects :

- en cas d'*affections autosomiques dominantes* (AD), la présence d'un *enfant* atteint signifie le plus souvent un risque élevé ¹ et un conseil défavorable quant à une descendance future, surtout si l'on trouve, dans l'ascendance, d'autres sujets atteints ²; cependant, en présence d'affections bénignes ou traitables, telle que la syndactylie, le conseil a pu être favorable même si le risque de récurrence était élevé; lorsque la pénétrance de l'affection était complète et que les parents ne montraient aucun signe pathologique permettant de suspecter une expressivité faible de l'affection, le risque, fondé sur l'occurrence d'une mutation "de novo" chez l'enfant pouvait être estimé comme peu important et le conseil pouvait être favorable à une nouvelle grossesse (ex. : aniridie); un *conjoint* atteint d'une affection AD signifie très généralement un conseil défavorable à cause du risque très élevé de récurrence ³; exceptionnellement, un conseil positif a pu être donné en fonction de la gravité de l'affection ⁴ ou de sa pénétrance réduite; si le cas-index est un *autre membre de la famille*, le risque est en général faible et le conseil favorable ⁵, sauf en présence d'affections très graves à apparition tardive, telle que la chorée de Huntington lorsque le cas-index est dans l'ascendance directe des consultants ⁶ ou lorsqu'il y a, en plus, une consanguinité à redouter.
- Une affection *autosomique récessive* (AR) présente chez un *enfant* du couple-consultant entraîne dans la grande majorité des cas un conseil défavorable pour de nouvelles grossesses, le risque de récurrence étant de 25% ⁷; cependant, lorsque l'affection redoutée est létale ou au contraire bénigne ⁸, ou encore lorsqu'elle est connue pour avoir un taux de mutation important, d'autres naissances peuvent être encouragées. Si le cas-index est un *des conjoints*, un conseil favorable est en principe donné, sauf dans les cas suivants : a) femme

¹ Le risque de récurrence a été arbitrairement, et selon un usage répandu, subdivisé en trois groupes : élevé (10 à 50%), moyen (1 à 9%) et faible (inférieur à 1%).

² *Arbres généalogiques* Nos 12, 13, 20, 56, 60, 68, 69, 75, 110, 135.

³ *Arbres généalogiques* Nos 14 à 16, 27, 28, 37, 39, 40, 45, 46, 67, 77, 79, 83, 96, 101, 127 à 129, 136 et 137.

⁴ *Arbres généalogiques* Nos 63, 88, 97.

⁵ *Arbres généalogiques* Nos 32, 44, 65, 126.

⁶ *Arbres généalogiques* Nos 7, 17, 19, 130.

⁷ *Arbres généalogiques* Nos 2, 5, 10, 22, 25, 36, 41, 47, 70, 71, 74, 85, 87, 90, 94, 95, 99, 109, 112, 120 à 123.

⁸ *Arbres généalogiques* Nos 29, 98, 102.

atteinte d'une affection incompatible avec une grossesse (dystrophie facio-scapulo-humérale); b) les deux conjoints sont atteints ou sont apparentés; c) plusieurs affections sont redoutées. Le conseil est également favorable si le cas-index est un *membre de la famille*, pour autant qu'il n'y ait pas de consanguinité.

- Les affections *liées au sexe* (LX) entraînent habituellement un conseil défavorable à cause du risque élevé, lorsque le cas-index est un *enfant* ou un *membre de la famille* dans la lignée maternelle ¹; en revanche, le risque est faible et le conseil positif, si c'est un des *conjoints* qui est atteint, sauf si ces derniers sont apparentés.
- En présence d'une affection dont l'*hérédité est multifactorielle*, le risque est faible à moyen, et le conseil généralement favorable, quel que soit le cas-index ²; dans certaines situations cependant, le risque peut être important, et le conseil plutôt défavorable : a) plusieurs enfants atteints (*arbres généalogiques Nos 4 et 62*); b) plusieurs affections ou malformations redoutées; c) létalité de l'affection redoutée fréquente mais pas constante (*arbre généalogique No 3*); d) consanguinité des parents (*arbres généalogiques Nos 118 et 119*).
- Le conseil donné lors d'affections ou de malformations dont le mode de transmission était *indéterminé* fut, le plus souvent favorable, sauf lorsque la nature génétique en pouvait raisonnablement être suspectée, lorsqu'une consanguinité était associée ou encore en présence de conditions psycho-sociales difficiles (demande d'interruption de grossesse).
- En présence d'*aberrations chromosomiques*, le conseil a pu être, très généralement, favorable, sauf lorsque l'un des deux conjoints présentait, dans son caryotype, une mosaïque 46,XX/47,XX+G ou une translocation balancée D/G (3 cas) ou lorsqu'une tendance familiale aux non-disjonctions était suspectée (*arbres généalogiques Nos 50, 54*). En outre, bien que le risque de récurrence fût faible, un conseil défavorable entraînant une demande d'interruption de grossesse a été donné à des conjoints dépressives, qui refusaient cette nouvelle grossesse et étaient déterminées à la faire interrompre de toute manière.

En résumé (Tableau XVIII), si nous ne tenons pas compte des modes de transmission différents, mais seulement du risque en fonction du sujet atteint, nous observons que :

- près de la moitié des consultants (47,4%) avec antécédent personnel ou familial, ont reçu un conseil basé sur un risque de récurrence de plus de 10%;
- 26,7% des consultants devaient craindre une récurrence avec un risque de 1 à 9%;
- le dernier quart (25,9%) pouvait être rassuré car le risque était inférieur à 1%.

¹ *Arbres généalogiques Nos 30, 34, 35, 42, 43, 104, 105 à 108, 131 à 133.*

² *Arbres généalogiques Nos 1, 66, 91, 93, 103.*

TABLEAU XVIII :

*Répartition quantitative des conseils génétiques
avec antécédent personnel ou familial
selon le risque et le sujet atteint*

Sujet atteint	Nombre de conseils	Risque compris entre 10 - 50 %	Risque compris entre 1 - 9 %	Risque évalué à moins de 1 %
Enfant	400	210 (52,5)	99 (24,7)	91 (22,8)
Conjoint	238	124 (52,1)	59 (24,8)	55 (23,1)
Membre de famille	137	33 (24,1)	49 (35,8)	55 (40,1)
Nombre de conseils	775	367 (47,4)	207 (26,7)	201 (25,9)

N.B. — Entre parenthèses, pourcentage par rapport au nombre de conseils donnés pour chaque catégorie de sujets atteints.

Que le sujet atteint soit un enfant du couple-consultant ou un des deux conjoints ne joue pas de rôle quant aux proportions relatives des catégories de risque; en revanche, on note une inversion de ces proportions lorsque le conseil génétique est demandé à cause de la présence d'une affection chez un autre membre de la famille.

2. Consanguinité

La consanguinité seule a motivé 51 consultations tandis que la consanguinité liée à des antécédents personnels ou familiaux a suscité la demande de 66 conseils génétiques compris dans les 775 motivés par la présence d'antécédents, mais étudiés à part dans ce chapitre.

Le détail de cette répartition se trouve sur le Tableau XIX.

a) Consanguinité seule

51 couples ont demandé un conseil génétique pour un problème de consanguinité. Parmi ceux-ci, 49 (soit 36 couples non-mariés, 4 couples mariés et 9 couples chez lesquels une grossesse était en cours) étaient réellement apparentés. Les deux autres couples étaient préoccupés par la présence d'une consanguinité dans l'ascendance uniquement.

TABLEAU XIX :
Consanguinité avec et sans antécédent

Moment du conseil génétique	Consanguinité seule	Consanguinité + antécédents			
		enfant atteint	conjoint atteint	membre de famille atteint	total
Conseil pré-nuptial	37	-	8	12	20
Conseil "pré-grossesse"	5	14	4	6	24
Conseil pré-natal	9	12	4	6	22
Total	51	26	16	24	66

Des 49 couples apparentés (Tableau XX) :

- 2 avaient un *coefficient de parenté*¹ très important ($R = \frac{1}{2}$) : il s'agissait de deux incestes frère-soeur. Un avis conforme pour une interruption de grossesse a été demandé dans le premier cas tandis que, dans le deuxième cas, le conseil génétique était demandé après la naissance d'un enfant au sujet duquel nous n'avons pas pu obtenir de renseignements.
- 22 unions (14 conseils pré-nuptiaux et 8 conseils pré-natals) révélaient un coefficient de parenté plus faible ($R = 1/8$) ; il s'agissait de cousins germains. Ces unions ont été plutôt déconseillées : en effet, la probabilité que deux cousins germains soient hétérozygotes pour un même gène de fréquence $p = 1/100$ est 6 fois plus élevée que pour un couple non apparenté.

P = 1/50 x 1/8 = 1/400
cousins germains fréqu. hétéroz. coeff. parenté
tous deux hétéro.

P = 1/50 x 1/50 = 1/2500
conjoints fréqu. hétéroz. fréqu. hétéroz.
non-apparentés
tous deux hétéro.

Pour certains couples cependant, la valeur des liens affectifs semblait telle que les dommages provoqués par une rupture ont paru plus importants que les risques dus à une telle union.

¹ Nous intéressant, lors du conseil génétique, à la situation des conjoints plutôt qu'à celle de leur descendance, nous nous référerons dans ce chapitre au *coefficient de parenté* défini comme étant la probabilité que les deux conjoints portent deux ou plusieurs gènes identiques issus d'un ancêtre commun plutôt qu'au coefficient de consanguinité.

TABLEAU XX :
Répartition des coefficients R
des 49 couples consultant pour consanguinité

coefficient de parenté (R)	1/2 > R > 1/8 > R > 1/16 > R > 1/32 R > 1/128 < 1/128									
Nombre de couples (total : 49)	2		22		5	1	14	2	2	1
moment du conseil	{ conseil pré-nuptial conseil "pré-grossesse" conseil pré-natal									
	1 ^{a)}		14		5	1	12	2	1	1
	1		8				2		1	

a) conseil demandé après la naissance d'un enfant issu d'une union frère-soeur

Remarques : — les unions établies (8) ou projetées (14) entre cousins germains ($R = 1/8$) représentent la classe la plus nombreuse (44,9%);

- les couples venant à la consultation après leur mariage, alors que l'épouse est enceinte (8 cas, si l'on ne tient pas compte d'un inceste) ont tous un coefficient de parenté élevé ($R = 1/8$);
- le coefficient de parenté entre les couples de fiancés varie entre $1/8$ et moins de $1/128$; on distingue 2 groupes principaux formés par les fiancés-cousins germains (14) et cousins issus de germains (12) qui représentent ensemble près des $3/4$ de ces consultations pré-nuptiales.

Lorsqu'une grossesse était déjà en cours, le conseil de la maintenir ou non a été donné en tenant compte des circonstances personnelles ou familiales (grossesse désirée, présence d'enfants en bonne santé, conditions psycho-sociales et économiques). Dans ces conditions, cinq couples ont reçu le conseil de maintenir la grossesse et trois de l'interrompre; dans ces trois cas, la patiente, dépressive, était décidée à faire interrompre cette grossesse par n'importe quel moyen; elle était célibataire dans deux cas.

- 22 futurs couples et 3 couples mariés avaient un coefficient R inférieur à $1/8$. Ces unions n'ont pas été déconseillées car le risque qu'un enfant naisse atteint d'une affection récessive dans ces cas est à peine plus élevé que dans la population générale. Pour un gène de fréquence $p = 1/100$, ce risque est respectivement de :

$$\begin{array}{lclclclclclcl}
 P & = & 1/50 & \times & 1/32 & \times & 1/4 & = & 1/6400 \\
 \text{enfant né de} & & \text{fréq.} & & \text{coeff. de} & & \text{probabilité} & & \\
 \text{cousins au deuxième} & & \text{hétéroz.} & & \text{parenté} & & \text{d'un enfant} & & \\
 \text{degré atteint} & & & & & & \text{atteint} & &
 \end{array}$$

$$\begin{array}{lclclclclclcl}
 P & = & 1/50 & \times & 1/50 & \times & 1/4 & = & 1/10000 \\
 \text{enfant né de} & & \text{fréq.} & & \text{fréq.} & & \text{probabilité} & & \\
 \text{conjoint} & & \text{hétéroz.} & & \text{hétéroz.} & & \text{d'un enfant} & & \\
 \text{non-apparenté} & & & & & & \text{atteint} & & \\
 \text{atteint} & & & & & & & &
 \end{array}$$

- Deux de ces couples cependant n'ont pas été encouragés à se marier car il y avait une consanguinité multiple; dans le premier cas, il s'agissait de cousins aux 2ème, 3ème et 4ème degré; dans le deuxième cas, les fiancés étaient doubles cousins au 2ème degré.

Enfin, les deux unions projetées entre des consultants préoccupés par la présence d'une consanguinité dans leur ascendance ¹ ont pu être encouragées; en effet, ces futurs conjoints, en bonne santé, ne pouvaient redouter qu'un risque négligeable, celui de la population générale, quant à l'apparition d'une affection récessive dans leur descendance.

b) Consanguinité avec antécédents

Les 66 conseils motivés par un problème de consanguinité associé à la présence d'antécédents personnels ou familiaux ont été séparés en deux groupes selon que la consanguinité était réelle entre les conjoints-consultants ou seulement présente dans l'ascendance de ceux-ci (Tableau XXI) :

- 26 couples de consultants étaient issus de parents consanguins mais n'étaient eux-mêmes pas apparentés; il s'agissait de 7 couples non-mariés désirant un conseil pré-nuptial, de 13 couples mariés désirant être renseignés au sujet d'une future grossesse et de 6 couples consultant pour un conseil pré-natal.

TABLEAU XXI :

Consanguinité associée à des antécédents personnels ou familiaux

	Total	Conseil favorable	Conseil défavorable
Consanguinité dans l'ascendance	26	16	10
Conjoints apparentés			
{ R = 1/8	16	3	13
{ R < 1/8	24	6	18
Nombre total de cas	66	25	41

¹ Les parents du mari étaient cousins germains dans un cas et les arrière-grands-parents de la femme frère et soeur dans l'autre cas.

16 parmi ces 26 couples ont pu être rassurés. Les antécédents consistaient principalement en affections récessives apparues en raison de la consanguinité des ascendants, mais sans incidence pour le couple-consultant, puisque celui-ci était non-apparenté (*arbres généalogiques Nos 11, 24, 31, 113 et 114*); dans d'autres cas, des malformations létales à la naissance ou des affections dues à une mutation permettaient également de rassurer les consultants.

Dans 10 cas, le mariage envisagé ou la grossesse (présente ou non) ont dus être déconseillés, car l'affection redoutée se transmettait de manière autosomique dominante ou liée à l'X (*arbres généalogiques Nos 13, 35, 60, 75 et 131*), ou l'état de la consultante n'était que peu ou pas compatible avec une grossesse.

Pour ces consultants, c'est avant tout la nature de l'antécédent et son mode de transmission qui ont permis de conseiller ou de déconseiller une grossesse. Le problème de la consanguinité était secondaire pour leur descendance, permettant tout au plus de préciser le type d'hérédité lorsque le sujet atteint était directement issu de parents consanguins.

- 40 conseils génétiques ont été donnés à des consultants apparentés (13 conseils pré-nuptiaux, 11 conseils "pré-grossesse" et 16 conseils pré-natals).

Chez 16 consultants, le coefficient de parenté était relativement élevé ($R = 1/8$), tandis que pour les 24 autres, il était inférieur à $1/8$.

Pour ces 40 consultants également, le facteur déterminant a été non pas le coefficient de parenté¹, mais le mode de transmission de l'affection redoutée. En effet, un conseil de prudence a été donné non seulement en présence d'affections récessives où la parenté des parents était directement responsable de leur état d'hétérozygote (*arbres généalogiques Nos 25, 47, 61 et 123*), mais aussi lorsque l'arbre généalogique montrait une transmission dominante ou liée au sexe, et ceci quelle que fût l'importance de la consanguinité (*arbres généalogiques Nos 28 et 108*). La consanguinité, dans ce type d'affection, n'est pas négligeable, puisqu'elle peut favoriser l'apparition d'homozygotes atteints pour les affections dominantes ou de femmes porteuses pour les affections dont la transmission est liée au sexe.

Au contraire, un conseil favorable a pu être donné en présence d'affections bénignes ou de mortinatalité certaine (*arbre généalogique No 102*) ou lorsqu'un test a permis d'exclure l'hétérozygotie d'un conjoint pour une maladie déterminée (*arbre généalogique No 116*). Notons également qu'un âge maternel avancé, une anamnèse familiale chargée

¹ Test de χ^2 établi d'après les valeurs du Tableau XXI.
 $\chi^2 = 0,006$; $P > 0,9$.

indépendamment du motif principal de la consultation, ont pu être des facteurs déterminants pour l'établissement du conseil (*arbre généalogique No 53*).

L'étude des conseils donnés à des conjoints consanguins ayant des antécédents entraîne les remarques suivantes :

- la présence d'un enfant atteint chez un couple consanguin est une condition suffisante pour admettre la récessivité; en effet, dans de telles situations, ce mode héréditaire est admis même s'il ne correspond pas au mode de transmission habituel de l'affection considérée; dans notre travail, une telle hérédité a été admise, en cas de consanguinité, pour l'hydrocéphalie, la luxation congénitale des hanches, l'oligophrénie et un syndrome polymalformatif;
- lorsqu'un enfant est atteint d'une affection dont le mode de transmission est bien connu, ou lorsque d'autres membres de la famille sont atteints de la même affection, habituellement non récessive, la consanguinité n'est pas retenue comme facteur causal, mais uniquement en tant qu'élément susceptible de favoriser l'apparition d'affections récessives.

3. Risques tératogènes

78 conseils génétiques ont été donnés à des consultants préoccupés par les risques d'embryopathie et d'aberrations chromosomiques accrues par des circonstances (maladies, radiographies, prises de médicaments) ou des conditions particulières (âge maternel avancé). Pour 62 d'entre eux, il s'agissait d'un conseil pré-natal (Tableau XII).

Le détail de ces motifs de consultation est le suivant :

- a) 24 conseils demandés pour danger d'embryopathie provoqué par une maladie au cours de la grossesse : 8 consultantes avaient eu la rubéole et 4 avaient été au contact de sujets atteints de cette maladie sans être malades elles-mêmes; 12 consultantes avaient été atteintes ou au contact de maladies diverses telles que la varicelle (2), les oreillons (1), la grippe (1), la toxoplasmose (2), l'hépatite (2), la mononucléose (1), la rougeole (1) ou une virose de nature indéterminée (1); le conjoint souffrait de tuberculose et de syphilis dans un cas.
- b) 26 conseils demandés pour un danger d'embryopathie causé par des rayonnements X ou radioactifs; chez 21 couples, la femme était enceinte au moment du conseil : elle avait subi une ou plusieurs radiographies au tout début de sa grossesse (18 cas), ou avait travaillé en radiologie sans protection particulière (1 cas); pour deux couples, c'était le mari, radiologiste dans un cas, ingénieur dans un centre de recherche nucléaire dans l'autre, qui avait été irradié accidentellement; cinq couples ont demandé un conseil pour ce motif sans qu'il y eût de grossesse en cours; dans trois de ces cas, l'exposition aux rayonnements était liée à l'activité professionnelle.

- c) 24 femmes, âgées de 36 à 46 ans, craignaient, à cause de leur âge relativement avancé pour une grossesse, l'apparition d'une aberration chromosomique chez leur futur enfant. Dans la moitié de ces cas, une grossesse était déjà en cours. Remarquons que la grande majorité de ces 24 conseils génétiques ont été demandés durant ces cinq dernières années.
- d) Enfin, dans quatre cas, le motif de consultation était une prise de médicaments (2), l'inoculation d'un vaccin anti-variolique en début de grossesse (1) et un risque d'aberration chromosomique dû à une surmaturation de l'ovule provoquée par l'usage régulier d'une pilule anti-conceptionnelle durant plus de quatre ans (1).

Evaluation du risque et conseil

a) Rubéole, consultantes atteintes

Chez les six consultantes atteintes en début de grossesse (durant les trois premiers mois), le risque d'embryopathie, très élevé, a motivé une demande d'interruption de grossesse; les deux autres patientes avaient contracté la rubéole après le quatrième mois et ont été encouragées à poursuivre leur grossesse à cause du risque estimé minime à ce stade de la grossesse.

Consultantes au contact de la rubéole

Dans trois cas, une interruption de la grossesse en cours a été conseillée par mesure de prudence; en effet, on a pu observer une transmission de l'affection au fœtus sans que la mère soit elle-même atteinte. La quatrième consultante a reçu un conseil favorable pour la poursuite de sa grossesse car la nature de la virose dont elle avait été atteinte n'avait pas été confirmée de manière certaine.

Consultantes atteintes d'autres maladies

Dans sept cas (varicelle, mononucléose, toxoplasmose (2), hépatite associée à un état dépressif, rougeole et tuberculose associée à syphilis chez le fiancé) un avis conforme pour une interruption de grossesse a été demandé car le risque d'embryopathie dû à ces affections était élevé ou associé à un état peu compatible avec une grossesse. Pour les cinq autres cas (hépatite, grippe, oreillons, virose et varicelle chez le mari), la poursuite de la grossesse a été conseillée car le risque était faible ou pouvait entraîner, éventuellement, une fausse couche mais pas de malformations chez le fœtus (oreillons).

b) Rayonnements

Les 18 femmes ayant subi une ou plusieurs radiographies au début de leur grossesse ont pu être rassurées, car la dose d'irradiation qui avait

pu atteindre le fœtus était, dans tous les cas, inférieure à la dose-limite ¹. Dans un autre cas (mari irradié accidentellement), un conseil favorable pour la poursuite de la grossesse a été donné car un enfant en bonne santé était né cinq ans après cette irradiation.

Deux conseils ont entraîné une demande d'interruption de la grossesse, vu le danger réel d'embryopathie dû à l'effet mutagène des rayonnements : dans le premier cas, le mari avait subi accidentellement une forte irradiation (800-1000 r); dans le deuxième cas, la consultante, infirmière en radiologie, avait travaillé sans protection particulière au début de sa grossesse.

Enfin, les cinq couples consultant pour ce motif avant d'envisager une nouvelle grossesse, ont pu être rassurés car les doses d'irradiation reçues étaient faibles ou n'avaient pas pu atteindre les gonades.

- c) Six consultantes âgées de plus de 40 ans et enceintes lors de la consultation ont reçu un avis conforme pour une demande d'interruption tandis que cinq autres consultantes acceptèrent de courir ce risque légèrement augmenté par rapport à celui de la population générale (une amniocentèse a été pratiquée dans deux cas).

Les 11 couples s'informant sans qu'une grossesse fût en cours ont été encouragés ou non dans leurs projets, selon leur histoire familiale (présence d'enfants en bonne santé) et personnelle (grossesse compatible avec l'état de santé de la femme) et selon leur désir réel d'avoir un enfant; la possibilité de pratiquer une amniocentèse en temps utile a été généralement offerte.

- d) Les deux consultantes qui avaient pris des médicaments au début de leur grossesse ont pu être rassurées; en effet, ceux-ci (prednisone, pénicilline et sulfamides) n'ont pas d'effet tératogène reconnu. De même, aucun pouvoir délétère du vaccin anti-variolique n'a été constaté; tout au plus peut-il augmenter le risque d'avortements spontanés. En revanche, le couple consultant au sujet du risque éventuel d'embryopathie dû à la surmaturation de l'ovule provoquée par l'usage prolongé d'une pilule anti-conceptionnelle, a reçu un avis conforme pour interrompre cette grossesse; bien qu'on ne connaisse pas, chez l'homme, de relations entre embryopathie et surmaturation de l'ovule, elles ne peuvent cependant pas être exclues; cette décision a été prise davantage pour des raisons psychiques que génétiques; en effet, ce couple, très informé, notamment sur les résultats de l'expérimentation animale dans ce domaine, était angoissé et décidé à faire interrompre cette grossesse à n'importe quel prix.

¹ Selon *Rugh* (1968), la dose-limite de radiations au-delà de laquelle un avortement thérapeutique doit être envisagé est de 25 rads.

4. Incompatibilité Rhésus

L'incompatibilité Rhésus (ou ABO dans un cas (*arbre généalogique No 111*)) entre les deux conjoints a été un motif de consultation pour 23 couples.

Dans 16 cas, une grossesse était en cours : les consultants avaient eu un ou plusieurs enfants qui avaient souffert de cette incompatibilité foeto-maternelle (ictère néo-natal) et qui avaient dû, parfois, recevoir une ou plusieurs exsanguino-transfusions (12 cas); pour quatre couples, l'incompatibilité présente pouvait faire redouter une maladie hémolytique à la naissance de leur futur enfant à cause de la présence d'un ou de plusieurs enfants Rhésus⁺ en bonne santé ou de plusieurs fausses couches dans l'anamnèse familiale; on pouvait en effet admettre que ces grossesses précédentes avaient permis à la mère de former des anti-corps anti-Rhésus.

Pour ces 16 cas, une demande d'interruption de grossesse a été faite, vu le risque élevé de récurrence d'une maladie hémolytique : 50% si le mari est hétérozygote (Dd) et 100% s'il est homozygote (DD) pour l'anti-gène D. Parmi ces 16 conseils pré-natals, deux ont été donnés en tenant compte avant tout de facteurs psychiques (mère dépressive).

Les sept couples ayant consulté avant d'envisager une nouvelle grossesse ont pu être rassurés; quatre d'entre eux avaient eu un enfant Rhésus⁺ en bonne santé et craignaient une plus grande sensibilisation de la mère lors d'une seconde grossesse; or, le contrôle du taux des anti-corps maternels et la possibilité d'écourter la grossesse, si ce taux augmente dangereusement au cours du dernier mois, permet de diminuer les risques de manière considérable. Ce motif de consultation tend à disparaître. La grande majorité de ces conseils ont été donnés dans les années 1960-1964, et il s'agissait presque exclusivement de conseils pré-natals.

5. Grossesses antérieures pathologiques

29 conseils génétiques ont été demandés par des consultantes ayant vécu des grossesses précédentes pathologiques. On peut distinguer :

- 20 cas de fausses couches répétées;
- 5 cas de fausses couches et mortalité péri-natale;
- 4 cas de mortalité péri-natale, dont un chez un couple de cousins germains.

La cause de ces échecs était, le plus souvent, très difficile à déterminer; dans deux cas, cependant, la toxoplasmose en a été rendue responsable; un facteur létal récessif a pu être soupçonné parfois, notamment lorsqu'il y avait par ailleurs des enfants en bonne santé (*arbre généalogique No 124*) ou une consanguinité.

Le caryotype des parents a été quelquefois examiné, ce qui a permis d'éliminer la transmission au fœtus d'une aberration chromosomique responsable de l'échec.

En présence de telles difficultés de diagnostic, le conseil génétique n'était pas aisé; en général, de nouvelles grossesses n'ont pas été découragées puisqu'il n'y avait pas de malformations ou d'affections génétiques particulièrement redoutées mais seulement le risque d'un nouvel échec. La grande majorité des consultantes ont demandé conseil avant de tenter une nouvelle grossesse; une seule patiente est venue enceinte à la consultation : elle a obtenu un avis conforme pour faire interrompre cette grossesse car le risque dû à une incompatibilité Rhésus éventuelle s'ajoutait à celui de la récurrence d'une mortalité péri-natale.

6. Autres motifs

Enfin, onze conseils génétiques ont été donnés pour d'autres motifs. Parmi ceux-ci, six présentaient un intérêt médical réel :

- Il s'agissait de deux conseils pré-natals motivés, l'un par une gemellité familiale dominante (*arbre généalogique No 138*) l'autre par la présence d'un placenta praevia lors d'une précédente grossesse, et de quatre conseils donnés en dehors de toute grossesse pour une gemellité familiale (*arbre généalogique No 139*), un problème de brides amniotiques, un dépistage d'anémie falciforme et une malformation uréthro-génitale chez la consultante.

Pour les deux conseils pré-natals, un avis conforme pour une interruption de la grossesse a été demandé avant tout pour des raisons socio-économiques dans le premier cas et génétiques dans le deuxième cas pour lequel l'âge de la consultante (40 ans) ajoutait au risque de récurrence d'un placenta praevia celui d'une aberration chromosomique. Les quatre conseils "pré-grossesse" ont permis aux consultants de prendre une décision plus ou moins en connaissance de cause; en effet, le risque a été considéré comme élevé pour le problème de la gemellité et nul en ce qui concerne l'anémie falciforme puisque tous les sujets examinés, parents et enfants, étaient homozygotes normaux pour ce gène; dans les deux autres cas, le risque n'a pu être évalué, car le problème évoqué n'était pas d'origine génétique.

- Trois conseils génétiques ne présentaient pas d'intérêt médical réel : l'évaluation du risque ne concernait pas celui d'avoir un enfant malformé ou atteint d'une affection génétique mais les chances d'avoir un garçon plutôt qu'une fille ou d'avoir un enfant de race noire ou blanche (2).
- Enfin, deux conseils génétiques ont été demandés sans qu'il y eût de motif particulier.

C. CONSEQUENCES DU CONSEIL GENETIQUE

I. *Décision des consultants*

Le questionnaire (voir p. 3) nous permettant d'être informée sur les décisions prises par les consultants à la suite du conseil génétique a été envoyé à 556 d'entre eux (556 sur 967, soit 57,5%).

- nous avons reçu 406 réponses (73% des 556 consultants),
- 63 lettres (11,3%) nous ont été retournées avec la mention "adresse inconnue"¹,
- 87 consultants n'ont pas répondu (15,6%).

Nous connaissions la décision des consultants sans qu'il soit nécessaire de leur écrire dans 292 cas (30,2%) : ces consultants avaient donné spontanément de leurs nouvelles ou étaient revenus en consultation (80); d'autres avaient reçu un avis conforme pour une interruption de grossesse (212); nous avons admis que celle-ci avait eu lieu peu de temps après la consultation et que ces couples n'avaient pas eu d'autres enfants par la suite. Le nombre élevé de réponses connues pour les conseils pré-natals avec antécédent (179 soit 74,9% des conseils pré-natals) est dû essentiellement aux cas pour lesquels un avis conforme a été demandé (169). Comme nous l'avons déjà signalé, ce type de situation, très peu favorable pour un conseil réfléchi, a fortement diminué en nombre au cours de ces dernières années.

Enfin, 119 consultants (12,3%) n'ont pas été contactés pour différentes raisons : adresse incomplète ou inexacte, affection non génétique, risque tératogène minime, stérilité, consultants trop âgés pour avoir eu de la descendance ou dont les enfants au sujet desquels le conseil génétique avait été demandé étaient trop jeunes pour s'être mariés et avoir eu des enfants.

Le Tableau XXII donne le nombre de consultants et le pourcentage de chacune des situations sus-mentionnées; ces résultats sont, à notre avis, très satisfaisants puisque 73% des questionnaires envoyés nous ont été retournés dûment remplis; si nous ajoutons à ces 406 réponses reçues les 292 réactions connues sans qu'il soit nécessaire de prendre contact avec les patients, nous obtenons 698 résultats analysables quant à la réaction des consultants après le conseil génétique, résultats que nous allons examiner séparément pour plus de clarté.

- Pour une présentation globale des résultats, voir Tableau XXXIV.

1. *Présence d'antécédents*

a) *Conseils pré-nuptiaux*

Un résultat post-conseil est connu pour 94 consultants (82 réponses reçues et 12 réactions connues) soit 57,5% des consultations pré-nup-

¹ En soustrayant les inconnus à l'adresse, la proportion de réponses est de 82,3%.

tiales. Les consultants dont la décision était connue sans qu'il eût été nécessaire de leur écrire sont principalement ceux qui, à la suite du conseil génétique, se sont fait stériliser par crainte de transmettre l'affection dont ils étaient atteints ou qui était présente dans leur famille. Un certain nombre de consultants (39) n'ont pas été interrogés, pour différentes raisons dont les principales étaient une adresse incomplète ou inconnue, un laps de temps trop court entre le conseil génétique et l'enquête rétrospective, des consultants trop jeunes (le conseil était alors demandé par les parents), une stérilité probable chez un des conjoints ou un risque considéré comme minime lorsque l'affection n'était pas héréditaire ou que l'hétérozygotie potentielle d'un consultant était éliminée par un examen biochimique (exemple : thalassémie mineure).

TABLEAU XXII :
Résultats post-conseil

Motif de consultation		Questionnaires envoyés		Réponses reçues		Inconnus à l'adresse		Pas de réponses		Réponses connues		Réponses non demandées		Total
		nombre	% b)	nombre	% a)	nombre	% a)	nombre	% a)	nombre	% b)	nombre	% b)	
A. Présence d'antécédents	pré-nuptial	117	71,3	82	70,1	15	12,8	20	17,1	12	7,3	35	21,3	164
	pré-grossesse	290	78,0	225	77,6	22	7,6	43	14,8	38	10,2	44	11,8	372
	pré-natal	54	22,6	35	64,8	9	16,7	10	18,5	179	74,9	6	2,5	239
	total	461	59,5	342	74,2	46	10,0	73	15,8	229	29,5	85	11,0	775
B. Consanguinité seule		31	60,8	22	71,0	6	19,3	3	9,7	10	19,6	10	19,6	51
C. Risques tératogènes		29	37,2	18	62,1	5	17,2	6	20,7	33	42,3	16	20,5	78
D. Incompatibilité Rhésus		6	26,1	6	100	-	-	-	-	16	69,6	1	4,3	23
E. Grossesses antérieures pathologiques		27	93,1	17	63,0	5	18,5	5	18,5	2	6,9	-	-	29
F. Autres		2	18,2	1	50,0	1	50,0	-	-	2	18,2	7	63,6	11
total		95	48,4	64	67,4	17	17,9	14	14,7	63	32,8	34	18,7	192
Grand total		556	57,5	406	73,0	63	11,3	87	15,6	292	30,2	119	12,3	967

a) % par rapport au nombre de questionnaires envoyés pour chaque motif de consultation

b) % par rapport au nombre de conseils génétiques pour chaque motif de consultation.

Les 94 réponses sont présentées dans le Tableau XXIII et peuvent être complétées de la manière suivante : 65 couples (69,1% des conseils pré-nuptiaux) se sont mariés après le conseil génétique; parmi ceux-ci, 39 ont eu des enfants.

- 26 avaient reçu un conseil favorable soit parce que le risque était faible, soit parce que l'affection ou la malformation redoutée était bénigne ou traitable; ces 26 couples ont eu 46 enfants en bonne santé et un enfant atteint de surdité (cas 1 du Tableau XXIV et il y a eu une fausse couche spontanée;
- les 13 autres couples, en revanche, avaient reçu un conseil soit nettement défavorable, soit de prudence (nombre d'enfants limité); les résultats enregistrés correspondent au pronostic puisque, parmi les 20 enfants issus de ces couples, 5 étaient atteints, plus ou moins sévèrement il est vrai, de l'affection redoutée : 3 de ces 5 enfants étaient issus de couples sourds-muets (cas 2, 3 et 5 du Tableau XXIV ¹) tandis que le père des deux autres souffrait d'une haute myopie (cas 4).

Parmi les 26 couples fiancés qui se sont mariés à la suite du conseil génétique mais n'ont pas eu d'enfants (27,6%) :

- 13 ont renoncé à en avoir, parce qu'ils ont estimé que l'assurance d'avoir des enfants bien portants n'était pas assez grande (2 parmi les 13 consultantes se sont fait stériliser par ligature des trompes peu après leur mariage); dans quatre cas, le conseil avait été favorable (un des quatre couples a préféré, dans le doute, la solution de l'adoption);
- 9 couples dont le pronostic était généralement favorable étaient déterminés, à la suite de cette consultation, à avoir des enfants; leurs projets se réaliseront ces prochaines années (5) ou, dans d'autre cas, sont contrecarrés par une stérilité éventuelle (4);
- enfin, 4 couples n'ont pas donné une réponse qui permît de déterminer la cause de cette situation.

TABLEAU XXIII :

Consultations pré-nuptiales

Décision prise par les consultants après le conseil génétique

Nombre de réponses	94
Se sont mariés et ont eu des enfants	39 { 60 enfants en bonne santé; 1 fausse couche 6 enfants avec la pathologie redoutée (tabl. XXIV)
Se sont mariés, n'ont pas eu d'enfants	26 { a) risque trop élevé, conseil génétique insuffisamment rassurant 13 b) enfants désirés : temps trop court ou stérilité du couple 9 c) raison autre ou non précisée 4
Ne se sont pas mariés	20 { a) désirent se marier 9 b) risque trop élevé, ont renoncé ou hésitent 9 c) raison non précisée 2
Consultants mariés ou non mariés, stérilisés � la suite du conseil génétique	9

¹ Dans le cas 5, les parents, pour des raisons religieuses, avaient refusé, au dernier moment, la consultation génétique pré-nuptiale; il ne l'ont reçue qu'après la naissance de leur enfant; cette union a, par la suite, abouti à un divorce.

TABLEAU XXIV :

Enfants atteints nés après le conseil génétique pré-nuptial

Motif de la consultation		Résultat post-conseil
cas 1 -	Conjoint avec surdité congénitale dominante; conjointe + 2 frères avec surdi-mutité récessive	1 enfant avec surdité congénitale
cas 2 -	Conjointe + 1 soeur avec surdi-mutité récessive; conjoint avec syndrome de Waardenburg-Klein	1 enfant avec syndrome de Waardenburg-Klein abortif
cas 3 -	Conjoint, 1 cousin, 1 tante et 1 oncle avec surdité dominante ; conjointe avec surdité congénitale de l'oreille interne	1 enfant avec surdité arbre No 79
cas 4 -	Conjoint, son père et 5 frères et soeurs avec haute myopie � décollement de la rétine	2 enfants avec myopie légère
cas 5 -	Les deux conjoints avec surdi-mutité; (renseignements peu précis)	1 enfant avec syndrome de Waardenburg-Klein

En ce qui concerne les 20 couples de fiancés qui ne se sont pas mariés entre le moment de la consultation et celui de l'enquête, on peut estimer, d'après les réponses, que :

- 9 d'entre eux ont renoncé à cette union pour des raisons génétiques (l'union avait été, dans la majorité des cas, déconseillée); trois de ces futurs couples étaient formés de sujets apparentés;
- des 11 autres alliances, dont la conclusion était généralement conseillée, trois ont été rompues pour des motifs liés à l'affection dont souffrait l'homme (impuissance chez un épileptique (1)), ou pour d'autres raisons non précisées (2), alors que les huit restantes devaient encore se réaliser au moment où nous menions notre enquête.

Enfin, neuf consultant(e)s se sont fait stériliser à la suite du conseil génétique, prenant ainsi une décision irrévocable quant à leur descendance; nous ne leur avons pas écrit et ne savons donc pas s'ils se sont mariés ou non dans l'intervalle.

b) *Conseils "pré-grossesse"*

Nous avons pu établir nos résultats d'après 263 réponses, soit 70,4% de l'ensemble des consultations "pré-grossesse". Les 38 consultants formant le groupe "réponse connue" sont essentiellement ceux qui ont donné spontanément de leurs nouvelles, par exemple après la naissance d'un enfant bien portant ou ceux dont le service de génétique a dû, malheureusement, s'occuper une deuxième fois, soit à la suite de la naissance d'un deuxième enfant atteint, soit lorsque l'interruption d'une grossesse non désirée et à risque élevé était demandée quelque temps

après le conseil génétique. 44 patients n'ont pas été contactés pour différentes raisons, habituellement les mêmes que celles notées au sujet des conseils pré-nuptiaux (voir p. 54).

Quelques commentaires sont nécessaires pour compléter les résultats donnés dans le Tableau XXV :

- 145 couples ont eu 161 enfants bien portants et 28 enfants atteints d'une affection ou d'une malformation (chez 26 couples); dans 16 cas, il s'agissait de la récurrence de la pathologie redoutée tandis que 12 enfants étaient atteints d'une autre maladie ou malformation; la description de ces 28 cas sera donnée plus loin (Tableau XXVI). Parmi ces 145 couples, 9 ont vécu des événements autres que la naissance d'un ou de plusieurs enfants depuis le conseil génétique : 6 stérilisations (dont une à la suite d'une interruption de grossesse), une grossesse extra-utérine, une interruption de grossesse après dépistage par amniocentèse d'un foetus atteint de la maladie de Tay-Sachs et l'adoption par un couple de deux enfants.

TABLEAU XXV :
Consultations "pré-grossesse"
Décision prise par les consultants après le conseil génétique

Nombre de réponses		263
Ont eu un ou plusieurs enfants ..	145	161 enfants en bonne santé 28 enfants atteints d'une affection ou d'une malformation 189
		16 enfants avec la pathologie redoutée (tabl. XXVI) 12 enfants avec une autre pathologie (+ 1 grossesse extra-utérine)
Grossesses en cours	4	une amniocentèse en vue d'éliminer un foetus mâle a été suivie d'un avortement, le foetus présentant un caryotype 47,XY,+21
N'ont pas eu d'autre enfant	114	a) risque trop élevé b) enfants désirés c) ne voulaient pas d'autre enfant .. III) raison autre ou non précisée ...
		70 18 11 15
		ont renoncé ou hésitent ont eu recours à une interruption de grossesse ont eu recours à la stérilisation ont choisi l'adoption
		52 4 8 6
		plus tard stérilité éventuelle fausses couches
		11 4 3

Chez 4 couples, une grossesse était en cours au moment de l'enquête et, dans un cas, elle avait été précédée d'une fausse couche.

- 114 couples-consultants n'ont pas eu d'enfants depuis le conseil génétique et ceci pour différentes raisons :

a) 70 couples ont renoncé à avoir d'autres enfants, car le risque de récurrence leur paraissait trop élevé; il était effectivement important dans la majorité des cas, cependant, pour une vingtaine de couples, le risque était inférieur à 5% ou, s'il était plus élevé, la malformation ou l'affection redoutée était bénigne ou traitable. Cette décision de ne plus avoir d'enfants s'est manifestée parfois par des actes concrets : interruption de grossesse (4), stérilisation de l'épouse (6) ou de l'époux (1), stérilisation et adoption (1), adoption (6).

b) 18 couples, bien qu'ayant été rassurés par le conseil génétique, n'ont pas encore réalisé leurs désirs; ils envisagent une naissance prochaine (11 cas), craignent une stérilité chez un des conjoints (4 cas, avec adoption chez deux couples) ou encore ont vécu depuis lors une grossesse qui s'est terminée par une fausse couche (3).

c) 11 couples ont consulté avant tout pour être informés sur la nature de l'affection présente dans leur famille; ils n'avaient pas "planifié" d'autres enfants dont la venue pouvait dépendre éventuellement du conseil génétique mais désiraient pouvoir décider, le cas échéant, en connaissance de cause.

d) Enfin, 15 couples n'ont pas eu d'enfants à la suite du conseil génétique pour des raisons autres que génétiques : disponibilité insuffisante à cause de la présence d'un enfant malade, grossesse dangereuse ou délicate, raison économique, divorce ou décès des consultants. Pour quelques couples, aucun motif n'est évoqué.

Le Tableau XXVI présente la liste des 26 cas pour lesquels il y eut une récurrence de l'affection redoutée ou l'apparition d'une affection non prévisible; voyons plus en détails ces différentes situations.

- Il avait été vivement déconseillé à huit couples (*couples Nos 1 à 5 et 7 à 9*) d'avoir d'autres enfants; en effet, l'hérédité de l'affection redoutée était autosomique dominante (microphthalmie, érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse, fente labiale et rétinoblastome¹), ou autosomique récessive (mucoviscidose, hypochondroplasie), ou encore récessive liée au sexe (pseudogliome ou maladie de Norrie).
- Le *couple 6*, qui redoutait la récurrence d'un syndrome de Waardenburg-Klein, a pu être rassuré, car le syndrome, transmis selon le mode autosomique dominant, présente en général une pénétrance diminuée et une expressivité variable.
- Le couple du *cas 10* a été plutôt encouragé à avoir un deuxième enfant, car on avait estimé que le risque pouvait être couru, l'hérédité du pseudohermaphrodisme masculin étant récessive, mais limitée au sexe masculin d'une part, et peu de cas familiaux ayant été décrits jusqu'ici d'autre part.
- Les quatre couples suivants (*cas Nos 11 à 14*) ont consulté après la mort péri-natale de leur premier enfant; ils ont tous quatre été encouragés à tenter

¹ A l'époque où ce conseil a été donné, on considérait tous les cas de rétinoblastomes, unilatéral ou bilatéral, comme autosomiques dominants. Aujourd'hui, on sait que les cas unilatéraux sporadiques sont dans leur majorité (92 à 94%) non-héréditaires (mutation somatique ou phénocopie), seuls 6-8% d'entre eux étant héréditaires.

TABLEAU XXVI :

Enfants atteints nés après le conseil génétique "pré-grossesse"

	Motif de la consultation	Résultat post-conseil	arbre No
A) <u>Même pathologie</u> :			
cas 1	1 enfant avec mucoviscidose	1 enfant atteint idem	121
cas 2	1 enfant, mort à 4 mois, avec mucoviscidose	2 enfants en bonne santé 1 enfant avec mucoviscidose	122
cas 3	1 enfant avec hypochonnanoplasie, atrophie du nerf optique, surdité congénitale, hydrocéphalie discrète, albinisme oculaire partiel	1 enfant atteint idem	74
cas 4	1 enfant, masculin, avec maladie de Norrie	1 enfant masculin atteint idem; stérilisation de la conjointe	42
cas 5	1 conjoint avec syndrome de Waardenburg-Klein	1 enfant atteint idem	
cas 6	1 enfant avec syndrome de Waardenburg-Klein abortif, hypacousie; mère de conjoint avec surdité unilatérale et hétérochromie de l'iris	1 enfant avec hétérochromie de l'iris	80
cas 7	1 enfant, mort-né, prématuré, avec microphthalmie; 1 conjoint avec microphthalmie unilatérale	1 enfant, mort à 2 jours, avec microphthalmie 1 enfant en bonne santé	20
cas 8	1 enfant, mort à 3 jours, avec érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse ; 1 soeur du conjoint idem	1 enfant en bonne santé 1 enfant atteint idem, mort à 3 semaines 1 enfant atteint idem, traité avec succès; stérilisation de la conjointe	135
cas 9	1 enfant avec fente labiale 2 cousins germains du conjoint atteints idem conjointe avec rétinoblastome unilatéral	1 enfant avec colobome abortif de la choroïde et rein supplémentaire droit; stérilisation de la conjointe	68
cas 10	1 enfant, masculin, élevé comme fille, avec pseudo-hermaphroditisme masculin, malformations cérébro-cranio-faciales et retard mental important	1 enfant masculin, élevé comme garçon, atteint idem (organes génitaux moins ambigus)	100
cas 11	1 enfant prématuré, mort-né, avec malformations trachéo-bronchiques	1 enfant en bonne santé 1 enfant, mort à 15 jours, avec malformations du système nerveux central	
cas 12	1 enfant, mort à 3 mois, avec polymalformations	1 enfant, mort-né, avec hépatomégalie; stérilisation de la conjointe	103
cas 13	1 enfant, mort à 20 jours, avec polymalformations	1 enfant avec polymalformations et aberration chromosomique : 46,XY,5p+	
cas 14	1 enfant masculin, mort subitement à 4 mois, avec bec-de-lièvre, sténose pylorique, dilatation du coeur droit	premier conseil : 1 enfant en bonne santé	66
		1 enfant, mort à 2 semaines, avec fente palatine, pentalogie de Fallot, OGE ambigus deuxième conseil : 1 enfant féminin avec cardiopathie (CIA) retard psychomoteur important	
B) <u>Pathologie différente</u> :			
cas 15	1 frère du conjoint avec pied-bot	1 enfant avec fente labiale et palatine unilatérale gauche	
cas 16	1 enfant, mort-né, avec polymalformations (malformation du foie, cardiopathie, omphalocèle)	1 enfant en bonne santé 1 enfant avec sténose du pylore, mort à 5 ans de leucémie	
cas 17	1 enfant, mort à 2 jours, avec malformation du système respiratoire	2 enfants en bonne santé 1 enfant avec amélie, mort à 7 ans 1 grossesse extra-utérine	98
cas 18	1 enfant avec syndrome de Potter, mort peu après la naissance	1 enfant avec anomalie des uretères (reflux)	
cas 19	1 enfant mort-né, avec syndrome de Potter	1 enfant infirme moteur cérébral	
cas 20	conjointe épileptique	1 enfant avec polymalformations, mort à 1 an (cardiopathie congénitale, fente labiale et palatine unilatérale)	
cas 21	mère de la conjointe avec maladie de Huntington; conjointe avec les premiers signes de la maladie	1 enfant avec trisomie 21	7
cas 22	1 enfant mort-né, avec cardiopathie congénitale (CIV)	1 enfant, mort à 10 jours, avec trisomie 21	93
cas 23	1 enfant, mort à 1 jour, avec trisomie 21 et malformation pulmonaire	1 enfant, mort à 2 jours, avec cardiopathie	49
cas 24	1 enfant avec trisomie 21	1 enfant avec ébauche de fente labiale	
cas 25	1 enfant avec trisomie 21	1 enfant avec syndactylie (présente dans la famille); stérilisation de la conjointe	
cas 26	1 enfant, mort à 4 jours, avec trisomie 21	1 enfant, mort à 4 jours, de septicémie	

leur chance à nouveau : on a supposé que le risque de récurrence était faible ou qu'il s'agissait d'un facteur létal récessif n'entraînant pas, au cas où un deuxième enfant serait atteint, une charge de trop longue durée pour les parents.

- L'anamnèse succincte des 12 couples (*cas 15 à 26* du Tableau XXVI) dont un enfant né après le conseil génétique était atteint d'une affection ou d'une malformation autre que celle qui avait motivé la consultation est intéressante; en effet, elle montre qu'il s'agit dans tous les cas de la survenue accidentelle et fortuite d'événements indépendants parmi les plus fréquents dans la population générale : cardiopathie, trisomie 21, fente labiale. L'hérédité en est souvent nulle ou de type multifactoriel. Notons, à propos du *cas 20*, que certains auteurs (*Fedrick, Lowe, Speidel et Meadow*) ont observé une augmentation de la fréquence des malformations congénitales, plus particulièrement fente labiale et palatine, chez les enfants de mères épileptiques; l'effet tératogénique éventuel de médicaments anticonvulsants (phénytoïne, luminal) absorbés durant les trois premiers mois de la grossesse est en général admis.

Ces 12 couples, à l'exception du *cas 21*, avaient été encouragés à réaliser leurs projets sans craindre de voir réapparaître l'affection redoutée; dans deux cas (*16 et 17*), on a supposé la présence d'un facteur létal récessif qui ne contre-indiquait cependant pas une nouvelle grossesse, puisque l'enfant atteint n'était pas viable ¹.

Des événements autres que la naissance d'un ou de plusieurs enfants sont survenus à la suite du conseil génétique dans ces 263 familles; il s'agit de grossesses pathologiques, d'interruption de grossesse, de stérilisation ou d'adoption.

Grossesses pathologiques (4 cas) : trois couples ont tenté une nouvelle grossesse qui s'est terminée par une fausse couche causée respectivement par une torsion du cordon ombilical, une insuffisance hormonale et un oeuf clair. Une grossesse extra-utérine a nécessité une intervention chirurgicale chez une autre conjointe (*cas 17* du Tableau XXVI).

Interruption de grossesse (4 cas + 2 cas suivis d'une stérilisation) : trois couples ont obtenu l'autorisation de faire interrompre une nouvelle grossesse "à haut risque"; le dépistage par amniocentèse de la présence d'un foetus atteint de la maladie de Tay-Sachs a, dans un autre cas, entraîné également une telle interruption.

Stérilisation (16 cas) : cinq couples ont recouru à la stérilisation de la mère après la naissance d'un (ou de deux dans un cas) enfant atteint. Un autre couple a choisi la stérilisation du père après avoir eu deux enfants bien portants. Huit couples ont opté pour la stérilisation du mari (1) ou de la femme (7) sans avoir d'autre enfant; cette intervention a été suivie par l'adoption d'un enfant dans un cas. Enfin, deux couples ont fait pratiquer une ligature des trompes à l'occasion d'une interruption de grossesse.

¹ A propos du *cas 24*, notons qu'un examen cytogénétique, effectué récemment chez la patiente atteinte d'une ébauche de fente labiale, a révélé un caryotype à 45X; le phénotype tumérien, peu évident lors de la première consultation, s'était affirmé au cours des années.

Adoption (10 cas) : dix couples ont adopté un (ou deux) enfants; cette décision a été précédée de la stérilisation de la conjointe dans un cas tandis qu'elle était suivie de la naissance d'un enfant bien portant dans un autre cas.

c) *Conseils pré-natals*

En ce qui concerne les conseils pré-natals (voir p. 53), nous admettons que 214 réponses ont été recueillies : 35 réponses reçues et 179 réponses connues; ces résultats correspondent à 89,5% de l'ensemble des consultations pré-natales.

Six consultants pour lesquels le risque de récurrence était nul (ou dont l'adresse était inconnue) n'ont pas été (ou n'ont pas pu être) interrogés.

Le Tableau XXVII, que nous allons commenter, expose les différentes réactions de ces 214 consultants.

- 41 couples ont eu 43 enfants en bonne santé et 4 atteints de la pathologie redoutée (*cas 1 et 2* du Tableau XXVIII) ou d'une autre (*cas 3 et 4*). Parmi ces 41 couples, huit ont vécu d'autres événements depuis le conseil génétique : une grossesse pathologique (2 couples), terminée par la naissance d'un prématuré mort-né, une interruption de grossesse (5 couples), et une stérilisation.

Le premier couple (*cas 1* du Tableau XXVIII), pour lequel le risque d'apparition de l'affection était élevé, a fait, par deux fois, interrompre une grossesse, avant de tenter sa chance, malheureusement d'abord, heureusement enfin. Les trois autres couples avaient été encouragés à poursuivre la grossesse en cours.

- 173 couples n'ont pas eu d'autres enfants, pour autant qu'on admette que l'avis conforme obtenu ait entraîné, dans tous les cas, l'interruption de la grossesse et qu'il n'y ait pas eu de naissance ultérieure.

a) Le risque génétique élevé a été la cause principale de leur décision pour 155 couples; l'interruption de grossesse a été suivie de la stérilisation par ligature des trompes dans huit cas; l'examen du produit d'avortement (qui n'est pas connu dans la majorité des cas) a révélé deux fois la présence d'un foetus atteint de l'affection redoutée : cataracte dans un cas, luxation bilatérale du cristallin et cataracte dans l'autre. Parmi ces 155 couples, deux avaient adopté un enfant ou envisageaient de le faire.

b) 14 couples ou jeunes femmes non mariées ont obtenu l'autorisation de faire interrompre leur grossesse pour des raisons autres que génétiques; le facteur déterminant était d'ordre psycho-social : dépression profonde causée par la grossesse allant jusqu'à la menace de suicide, fiançailles rompues, divorce prochain ou encore mari gravement atteint ou handicapé par l'affection-motif de la consultation. L'interruption de grossesse a été suivie d'une stérilisation dans deux cas (femme schizophrène, enceinte d'un inconnu; mère de quatre enfants en bonne santé, très dépressive).

c) Enfin, quatre couples, qui avaient opté pour la poursuite de la grossesse, ont vu celle-ci se terminer par une fausse couche spontanée.

TABLEAU XXVII :
Consultations pré-natales
Décision prise par les consultants après le conseil génétique

Nombre de réponses		214
Ont eu un ou plusieurs enfants .. 41	43 enfants en bonne santé	
	4 enfants atteints d'une affection ou d'une malformation	{ 2 enfants avec la pathologie redoutée (tabl.XXVIII) 2 enfants avec une autre pathologie
		47
N'ont pas eu d'autre enfant 173	a) risque trop élevé	155
	b) ont obtenu un avis conforme pour des raisons psycho-sociales...	14
	c) enfants désirés : fausses couches..	4
		{ ont obtenu un avis conforme pour une interruption de grossesse 147 a) ont fait pratiquer une interruption de grossesse suivie d'une stérilisation 8 interruption de grossesse 12 interruption de grossesse + stérilisation... 2
a) 2 foetus avortés étaient atteints de l'affection redoutée (arbres 22, 46)		

TABLEAU XXVIII :
Enfants atteints nés après le conseil génétique pré-natal

Motif de la consultation		Résultat post conseil	arbre No
A) <u>Même pathologie :</u>			
cas 1	1 frère et un grand-oncle de la conjointe avec dystrophie musculaire progressive type Duchenne	2 interruptions de grossesse 1 enfant masculin atteint idem 1 enfant féminin en bonne santé	132
cas 2	1 conjoint avec allergie (asthme, eczéma, rhume des foies)	1 enfant atteint idem	97
B) <u>Pathologie différente :</u>			
cas 3	1 enfant, mort à 9 mois, avec trisomie 21 et cardiopathie	1 enfant avec hypospadias et souffle extra-cardiaque	
cas 4	1 frère de la conjointe avec spina bifida aperta; 3 cousins au 2ème degré de la conjointe avec hydrocéphalie; tous 4 morts-nés	2 enfants en bonne santé 2 interruptions de grossesse 1 enfant, mort à 6 mois, de cause inconnue	1

2. Consanguinité seule

Les réactions au conseil génétique ont pu être observées dans 32 cas (62,7% des consultations pour consanguinité) : 22 réponses reçues et 10 réponses connues (couples chez lesquels l'épouse était enceinte et a reçu un avis conforme ou couples ayant donné spontanément de leurs nouvelles).

Le Tableau XXIX résume brièvement les résultats qu'il convient de compléter de la manière suivante :

- 19 couples ont eu en tout 32 enfants; parmi ceux-ci, un était atteint d'une affection récessive autosomique, l'ataxie de Friedreich, et un autre souffrait d'une malformation du membre inférieur gauche (absence de péroné et des noyaux d'ossification de l'astragale et raccourcissement du fémur); dans ces deux cas (*cas 1 et 4* du Tableau XXXI), les parents étaient cousins germains et, si la consanguinité est un facteur causal certain de l'affection dans le premier cas, elle doit être fortement soupçonnée de l'être dans le deuxième cas bien que de telles atteintes unilatérales des membres soient en général sporadiques. Un troisième enfant, dont les parents avaient consulté à cause d'une consanguinité unilatérale du côté paternel, est né trisomique 21, et un quatrième, issu d'un couple de cousins au 2ème-3ème degré, présentait un torticolis congénital, observé également chez la conjointe à sa naissance (*cas 2 et 3* du Tableau XXXI).

Si on ne tient compte que du groupe des cousins germains qui se sont mariés et ont eu des enfants après le conseil génétique, nous remarquons que, sur les huit enfants issus de ces unions, deux, soit 25%, présentent une affection ou une malformation.

- 7 couples sur 22 ont renoncé au mariage prévu à la suite du conseil génétique : quatre d'entre eux étaient cousins germains, deux cousins issus de germains et un couple présentait une parenté plus éloignée (cousins au 3ème-4ème degré, $R = 1/256$).

TABLEAU XXIX :

Consanguinité

Décision prise par les consultants après le conseil génétique

Moment du conseil	Nombre de réponses :	32	nombre d'enfants, état de santé
Conseil pré-nuptial	se sont mariés et ont eu des enfants :	13	{ 20 enfants en bonne santé 2 enfants atteints (cas 1 & 2, tabl. XXXI)
	se sont mariés, hésitent à avoir des enfants :	2	
	ont renoncé à ce mariage :	7	
Conseil "pré-grossesse"	ont eu des enfants :	4	5 enfants en bonne santé 1 enfant atteint (cas 3, tabl. XXXI)
Conseil pré-natal	ont eu des enfants :	2	{ 3 enfants en bonne santé 1 enfant atteint (cas 4, tabl. XXXI)
	ont obtenu un avis conforme pour une interruption de grossesse :	4	

On peut admettre cependant, d'après les réponses obtenues, que le risque supplémentaire de malformations pour les enfants issus de couples apparentés est la véritable cause de l'échec du mariage dans trois cas seulement; il ne semble être qu'un prétexte ou même n'avoir joué aucun rôle dans les quatre autres cas.

3. Risques tératogènes

Nous avons obtenu une réponse dans 51 cas (65,4%) : 18 réponses reçues et 33 réponses connues (épouses enceintes ayant reçu un avis conforme pour faire interrompre la grossesse ou ayant fait faire une amniocentèse en cours de grossesse).

Les précisions suivantes complètent le Tableau des résultats XXX :

- 24 couples ont eu ou désiré avoir un ou plusieurs enfants à la suite du conseil génétique :
 - 20 enfants en bonne santé sont nés chez 18 couples chez lesquels les motifs de consultation étaient les suivants :
 - une maladie au cours de la grossesse dans deux cas (rubéole après le quatrième mois et oreillons au début de la grossesse);
 - une ou plusieurs expositions à des rayons X, l'exposition maximale étant de 8 r sur les ovaires, dans sept cas;
 - un âge maternel avancé, de 36 à 41 ans, dans six cas; une amniocentèse a permis de rassurer deux de ces consultantes;
 - une prise de médicaments ou une vaccination anti-variolique en début de grossesse dans deux cas.
 - Pour deux consultantes, la grossesse en cours s'est terminée par un avortement spontané aux 3ème et 6ème mois de gestation; il a été causé sans doute par une toxoplasmose dans le premier cas (mère de 43 ans) tandis que l'étiologie du deuxième est inconnue (la mère avait reçu des rayons X en début de grossesse).
 - Trois enfants sont nés avec des malformations diverses chez trois couples (Tableau XXXI) :
 - surdi-mutité chez un garçon; la mère avait eu la rubéole après la 16ème semaine de sa grossesse;
 - hydrocéphalie chez un garçon; la mère était âgée de 43 ans et était cousine germaine de son mari ¹;
 - malformation de l'appareil urinaire (atrophie du rein droit, mégalo-dolichourète et reflux urétrovésical droit) ayant nécessité une néphrectomie droite chez un garçon; la mère avait eu une virose d'origine indéterminée au deuxième mois de la grossesse et, de plus, avait suivi, comme étudiante en médecine, un stage en radioscopie sans prendre de précaution particulière. Elle a eu, par la suite, un deuxième enfant en bonne santé.

¹ Ce cas est analysé dans ce groupe car le risque de trisomie 21 a été considéré comme plus élevé que celui dû à la consanguinité (pas de tare héréditaire dans la famille).

TABLEAU XXX :

*Risques tératogènes**Décision prise par les consultants après le conseil génétique*

Moment du conseil	Nombre de réponses :	51	nombre d'enfants, état de santé
Conseil pré-nuptial	se sont mariés et ont eu des enfants :	1	1 enfant en bonne santé
Conseil "pré-grossesse"	ont eu des enfants :	4	6 enfants en bonne santé
	n'ont pas eu d'enfants :		
	- ont renoncé	3	
	- en désiraient, mais stérilité	2	
Conseil pré-natal	ont obtenu un avis conforme pour une interruption de grossesse :	24	{ 13 enfants en bonne santé 3 enfants atteints (cas 5, 6, 7, tabl. XXXI) 2 fausses couches
	ont eu des enfants :	15	
	ont eu des grossesses pathologiques :	2	

TABLEAU XXXI :

*Enfants atteints nés après le conseil génétique
donné à des consultants n'ayant pas d'antécédents*

Motif de la consultation		Résultat post-conseil	arbre No
Consanguinité	cas 1 - cousins au 1er degré	1 enfant avec malformations des extrémités	55
	cas 2 - cousins au 2ème-3ème degré	1 enfant avec torticolis congénital (présent chez la conjointe à sa naissance)	
	cas 3 - parents du conjoint cousins au 1er degré	1 enfant avec trisomie 21	
	cas 4 - cousins au 1er degré	1 enfant avec ataxie de Friedreich	
Risques tératogènes	cas 5 - rubéole chez la conjointe après la 16ème semaine	1 enfant sourd-muet	
	cas 6 - conjointe âgée de 43 ans couple de cousins au 1er degré	1 enfant hydrocéphale	
	cas 7 - virose chez la conjointe au début de la grossesse	1 enfant avec malformation urinaire	

- Enfin, un couple, conscient du risque accru (conjointe de 43 ans) et prêt à faire pratiquer en temps utile une amniocentèse, est déterminé à tout prix à avoir un enfant.
- 27 couples ont renoncé à avoir d'autres enfants à la suite du conseil génétique :
- dans 24 cas, il y a eu interruption de la grossesse en cours, soit parce qu'une maladie infectieuse présente chez la mère ou dans sa famille au début de la grossesse augmentait de manière importante le risque d'embryopathie (15 cas), soit parce que l'exposition aux rayons X avait été importante, liée à l'activité professionnelle (2 cas), soit encore parce que la consultante, âgée de 42 à 45 ans, a préféré cette solution à celle de l'amniocentèse (5 cas); une

consultante âgée de 40 ans, mais chez laquelle un risque d'ictère néo-natal dû à une incompatibilité Rhésus s'ajoutait à celui de la trisomie 21 et qui avait déjà, en plus, une fille légèrement retardée, a également préféré cette solution; enfin, mentionnons le couple pour qui une interruption de grossesse a été demandée, la consultante et son mari, biologiste, craignaient que la prise régulière d'une pilule anti-conceptionnelle pendant plus de quatre ans et interrompue peu de temps avant le début de la grossesse, n'ait de fâcheuses conséquences sur le développement de leur futur enfant.

- Dans trois cas (conseil génétique "pré-grossesse" motivé par un âge maternel avancé, de 39 à 46 ans) les consultants ont renoncé, après avoir pris connaissance de l'augmentation du risque de trisomie 21, à avoir d'autres enfants, et ont parfois envisagé une adoption.

4. Incompatibilité Rhésus

L'analyse des résultats a pu se faire pour 22 conseils génétiques (95,6%) : 6 réponses reçues et 16 réponses connues; le Tableau XXXII en donne le détail.

5. Grossesses antérieures pathologiques

L'analyse des résultats a été faite sur 19 conseils génétiques (65,5%) : 17 réponses reçues et 2 réponses connues; le Tableau XXXIII en donne le détail.

TABLEAU XXXII :

Incompatibilité Rhésus

Décision prise par les consultants après le conseil génétique

Moment du conseil	Nombre de réponses :	22	Nombre d'enfants, état de santé
Conseil pré-nuptial	Se sont mariés, n'ont pas eu d'enfants, pour d'autres raisons :	1	
Conseil "pré-grossesse"	ont eu des enfants : n'ont pas eu d'enfant, en désiraient :	4 1	5 enfants en bonne santé
Conseil pré-natal	ont obtenu un avis conforme pour une interruption de grossesse :	16	

L'incompatibilité Rhésus n'est actuellement plus un problème important pour le médecin : nous avons déjà remarqué (Figure 3) que le nombre de conseils génétiques demandés pour ce motif avait pratiquement disparu durant ces dernières années; les résultats observés en témoignent puisque, si on ne tient pas compte des conseils pré-natals qui regroupent les grossesses "à haut risque", représentant il est vrai la majorité des cas (grossesses précédées de la naissance d'un ou plusieurs enfants ayant souffert de cette incompatibilité foeto-maternelle), tous les couples ayant consulté pour ce motif ont eu ou désiré avoir des enfants à la suite du conseil.

TABLEAU XXXIII :

*Grossesses antérieures pathologiques.**Décision prise par les consultants après le conseil génétique*

Moment du conseil	Nombre de réponses :	19	Nombre d'enfants, état de santé
Conseil "pré-grossesse"	ont eu des enfants :	11	15 enfants en bonne santé
	grossesse en cours :	1	
	n'ont pas eu d'autre enfant :	6	
	- ont renoncé : 1 - en désirent : 4 - autre raison : 1		
Conseil pré-natal	ont obtenu un avis conforme pour une interruption de grossesse :	1	

Le conseil positif donné dans la plupart des cas a été bien compris puisque la grande majorité de ces consultants ont eu ou désiré avoir des enfants à la suite du conseil génétique et que les 15 enfants nés étaient en bonne santé. Un couple a renoncé à avoir des enfants et a envisagé une adoption après avoir vécu quatre échecs (deux enfants morts-nés et deux fausses couches, *arbre généalogique No 125*). Un autre couple a préféré faire interrompre la grossesse en cours car un problème d'incompatibilité Rhésus s'ajoutait à celui de la mortinatalité de deux enfants.

6. Autres motifs

En plus des deux conseils pré-natals pour lesquels une interruption de grossesse a été demandée (problème de gemellité et de placenta praevia), nous ne connaissons le résultat "post-conseil" que chez un couple pour lequel se posait un problème de gemellité (*arbre généalogique No 139*) : malgré leur désir, ces consultants ont renoncé à avoir d'autres enfants.

II. Influence et fiabilité du conseil génétique

Il nous est difficile de tester la valeur du conseil génétique donné aux 698 consultants au sujet desquels la réaction après la consultation est connue; en effet, la grande diversité des situations présentes au cours de ces dix années rendent une estimation globale pratiquement impossible : chaque cas ou presque est à considérer pour lui-même tant les aspects du problème, les circonstances individuelles et familiales, l'intelligence et le niveau d'éducation des consultants sont multiples et variés.

TABLEAU XXXIV :

*Récapitulation des 698 réponses
obtenues au cours de l'enquête rétrospective*

ont eu 1 ou plusieurs enfants 279	a) {	332 enfants en bonne santé 24 enfants atteints de l'affection redoutée 14 enfants atteints d'une autre affection 7 enfants atteints d'une affection ou malformation (cas sans antécédent)	
		377 enfants au total	
Enceintes au moment de l'enquête rétrospective . . . 5			
		- risque trop élevé .. 298	{ ont renoncé ou hésitent encore 72 b) ont subi une interruption de grossesse 195 c) ont fait pratiquer une stérilisation 25 d) ont choisi l'adoption 6
		- désirent avoir des enfants 40	{ plus tard 16 stérilité éventuelle 15 e) ont vécu une grossesse pathologique 9
N'ont pas eu d'enfant depuis le conseil génétique . . . 387		- ne voulaient de toute manière plus d'enfant 11	
		- ont subi une interruption de grossesse pour un motif psycho-social 17 f)	
		- raison non génétique ou non précisée 21	
		- désirent se marier 8	
Ne se sont pas mariés depuis le conseil génétique . . . 27		- ont renoncé à cause d'un risque jugé trop élevé 12	
		- ont renoncé pour des raisons autres que génétiques ou non précisées 7	

- N.B. — a) ces 279 couples ont vécu, en plus de la naissance d'un (ou de plusieurs) enfant(s) : 6 fausses couches, 1 grossesse extra-utérine, 6 interruptions de grossesse (dont 1 après dépistage positif), 7 stérilisations et 1 adoption;
- b) 2 conjointes se sont fait stériliser peu après leur mariage;
- c) suivie d'une stérilisation dans 8 cas et d'une adoption dans 2 cas;
- d) dont 9 consultant(e)s célibataires; adoption d'un enfant après stérilisation de la conjointe dans un cas;
- e) 2 couples ont adopté chacun un enfant;
- f) suivie d'une stérilisation dans 2 cas; union consanguine dans 3 cas.

Dans ces conditions, nous nous sommes contentée de demander aux consultants, lors de l'enquête rétrospective, si le conseil génétique qu'ils avaient reçu avaient modifié leurs projets concernant leur descendance; la réponse apportée à cette question d'une part, le comportement réel des consultants d'autre part ont permis, dans la majorité des cas (633), de déterminer dans quelle mesure ceux-ci avaient tenu compte de l'avis reçu et si celui-ci s'était révélé fondé.

En absence d'avis contraire, nous avons admis que les enfants nés après le conseil génétique étaient le fruit d'une décision réfléchie et non pas le résultat d'une grossesse accidentelle.

La valeur, ou plus exactement la fiabilité du conseil génétique, a pu être estimée en examinant l'état de santé des enfants nés après le conseil selon que celui-ci avait été favorable ou non à la procréation.

1. Influence du conseil génétique

a) Importance aux yeux des consultants

Les résultats fournis par notre étude nous permettent de distinguer deux comportements différents.

- Le premier correspond à celui des consultants pour lesquels l'avis du généticien était capital; ils étaient prêts à tenir compte de ses conseils quels qu'ils fussent; la consultation leur a très souvent permis d'envisager une grossesse sans angoisse ou, au contraire, les a confirmés dans leur intention de ne pas (plus) avoir d'enfants, voire de faire interrompre une grossesse en cours; en ce qui concerne les conseils pré-nuptiaux, particulièrement lorsque les fiancés étaient apparentés, la consultation a, parfois, permis de vaincre une opposition de la famille ou une crainte déraisonnable qui empêchait d'envisager un mariage et une descendance.

En fonction du conseil reçu dont ils ont très généralement tenu compte, ces consultants ont pu modifier leurs projets.

- Le deuxième comportement est illustré par les couples qui, soit par manque de confiance, soit par conviction autre, avaient déjà pris une décision au sujet de leur progéniture; souvent, l'expérience personnelle ou familiale de l'affection à laquelle ils étaient confrontés était déterminante; dans d'autres cas, la volonté de fonder une "vraie famille", c'est-à-dire une famille composée de plusieurs enfants ou le désir de donner un frère ou une soeur à l'enfant handicapé était primordial; d'autres consultants encore étaient persuadés qu'une cause non génétique (médicamenteuse, obstétricale) était à l'origine de l'affection ou de la malformation qui avait motivé la consultation.

Le comportement de ces consultants, parfois critiques à l'égard de la science, souvent blessés par leurs soucis et leurs échecs, a fait en sorte qu'ils n'ont en général pas modifié leurs projets et n'ont tenu compte du conseil génétique que dans la mesure où celui-ci confirmait leurs intentions primitives.

L'influence du conseil génétique n'a pas pu être décelée dans toutes les réponses obtenues; dans 65 cas en effet, soit la réponse était insuffisante, soit des situations imprévues, sans rapport avec le problème génétique, telles que fiançailles rompues, divorce, décès, état dépressif, maladie ou grossesse délicate, ont modifié les projets, soit encore, les consultants ne voulaient de toute manière pas (ou plus) d'enfants pour des raisons économiques, d'âge, de choix, etc.

633 consultants ont donc fourni une réponse nous permettant de préciser l'influence qu'a eue le conseil génétique dans leur décision (Tableau XXXV); celui-ci était favorable à de nouvelles grossesses pour 300 couples (260 + 40) soit 47,4%; il était au contraire défavorable pour 333 couples (267 + 66) soit 52,6% des consultants.

TABLEAU XXXV :
Importance du conseil génétique

Motif de la consultation	Nombre de réponses	Nombre de consultants ayant suivi le conseil				Nombre de consultants n'ayant pas suivi le conseil			
		conseil génétique favorable	conseil génétique défavorable	total	%	conseil génétique favorable	conseil génétique défavorable	total	%
A. Présence d'antécédent :									
Conseil génétique pré-nuptial	85	42	23	65	76,5	8	12	20	23,5
Conseil génétique "pré-grossesse"	237	134	46	180	75,9	24	33	57	24,1
Conseil génétique pré-natal	200	33	150	183	91,5	5	12	17	8,5
Total	522	209	219	428	82,0	37	57	94	18,0
B. Consanguinité	26	13	4	17	65,4	3	6	9	34,6
C. Risques tératogènes	49	22	25	47	95,9	-	2	2	4,1
D. Incompatibilité Rhésus	19	5	14	19	100,0	-	-	-	-
E. Grossesses antérieures pathologiques	14	11	2	13	92,9	-	1	1	7,1
F. Autres motifs	3	-	3	3	100,0	-	-	-	-
Total	111	51	48	99	89,2	3	9	12	10,8
TOTAL GENERAL	633	260	267	527	83,3	40	66	106	16,7

N.B. — Nombre de réponses : nombre de réponses analysables quant à l'influence du conseil génétique;

% : pourcentage de consultants ayant (ou n'ayant pas) suivi le conseil génétique par rapport au nombre de réponses pour chaque motif de consultation.

Il ressort tout d'abord de ce tableau que, considéré globalement, la très grande majorité des consultants (83,3%) a tenu compte du conseil reçu, qu'il ait été favorable ou non. Nous avons admis que le conseil avait été suivi lorsque les consultants, à la suite d'un conseil favorable, ont eu ou désiré avoir des enfants; très souvent, leurs vœux se sont réalisés; parfois cependant, des grossesses pathologiques, une stérilité ou une situation sociale ou économique difficile ont contrecarré leurs projets. Les consultants qui, à la suite d'un conseil défavorable, ont renoncé au mariage prévu, se sont fait stériliser, ont renoncé à avoir des enfants ou encore ont fait interrompre une grossesse, ont également, à notre avis, bien compris le conseil.

Au contraire, les consultants (16,7%) qui *n'ont pas tenu compte du conseil reçu* ou qui l'ont mal compris, sont les 40 couples qui, malgré un conseil favorable, ont renoncé au mariage prévu ou à la descendance souhaitée de même que les 66 couples qui, en dépit d'une mise en garde, ont réalisé leurs projets ou sont décidés à ne pas les modifier. La consanguinité est le motif de consultation pour lequel le conseil génétique a été le moins bien suivi (65,4% des consultants ayant répondu ont tenu compte de l'avis reçu); les pressions familiales qui s'ajoutent parfois au problème purement génétique ne sont sans doute pas étrangères à cette situation.

Voyons maintenant, en les illustrant par des réponses-types, les quatre types de réactions relevées dans le Tableau XXXV.

Type 1 :

Parmi les 260 couples qui ont reçu un conseil positif et en ont tenu compte, la grande majorité a été rassurée et satisfaite des renseignements obtenus; ces consultants, avec, parfois, l'aide d'un examen chromosomique ou biochimique, ont été libérés d'une crainte injustifiée qui les empêchait de réaliser sereinement leurs projets.

- "...Après cet échec, mon époux et moi-même avons décidé de ne plus avoir d'enfants. Mais, à la suite de l'examen passé à l'Institut de Génétique, nous avons décidé autrement et en sommes très heureux."

Consultants ayant vécu une grossesse terminée au 6ème mois par la naissance d'un avortat mort-né, d'aspect mongoloïde. Ont eu, après le conseil, un enfant en bonne santé.

- "Cette consultation nous a donné beaucoup d'espoir et ces espoirs sont devenus réalité. J'ai souvent pensé au professeur K. qui nous avait dit d'oublier cette première grossesse et de repartir à zéro."

Consultants dont le premier enfant, mort-né, était atteint de malformations multiples. Ont eu, après le conseil, deux enfants en bonne santé.

- "Elle (la consultation) a été déterminante car nous désirions absolument un deuxième enfant et le professeur K. nous a encouragés à retenter; selon une statistique qu'il avait établie, nous avons une chance, ce qui s'est révélé exact."

Consultants dont deux enfants étaient morts, à quelques jours, de cardiopathie (transposition des gros vaisseaux, ventricule unique). Bien que l'affection eût semblé se transmettre sur le mode autosomique récessif, un conseil génétique favorable avait pu être donné à cause de la létalité de cette affection. Ont eu, après le conseil, un enfant en bonne santé.

- “Etant cousins germains, enfants de deux soeurs, nous étions indécis quant à l'interruption ou la poursuite de la grossesse. Nous pensions que le risque d'avoir des enfants anormaux était très grand. Pour nous, la consultation a été décisive. Le professeur K. nous a informés sur les pourcentages de risque que nous avons et nous a tranquilisés”.

Consultants cousins germains, épouse enceinte. Ont eu, après le conseil, trois enfants en bonne santé.

- “Elle (la consultation) nous a permis de réfléchir mais les médecins s'occupant de notre enfant handicapée nous ont vivement conseillés d'avoir d'autres enfants et nous nous réjouissons d'avoir suivi ces conseils... Notre foyer est équilibré par la vie des deux autres enfants normaux et, grâce à eux, nous voyons la vie d'une manière beaucoup plus gaie.”

Consultants dont le premier enfant est né avec un spina bifida et une hydrocéphalie. Ont eu, après le conseil, deux enfants en bonne santé.

- “Sans cette consultation, nous ne nous serions jamais mariés car nos parents faisaient opposition; après la consultation, nous avons eu leurs accords.”

Consultants fiancés, cousins au 2ème degré. Ont eu, après le conseil, un enfant en bonne santé.

- “La consultation a modifié nos projets car nous avons très peur d'avoir des enfants, mais après la première naissance, nous étions un peu rassurés. Tous deux vous remercions très sincèrement pour vos recherches. Notre bonheur est un peu fondé sur notre visite chez vous...”

Consultants fiancés, cousins au 2ème degré. Ont eu, après le conseil, deux enfants en bonne santé.

- “Après la consultation, nous avons eu la certitude d'avoir des enfants, sans que le risque soit plus grand que pour n'importe quel couple. Je ne peux que remercier le professeur K. pour la confiance qu'il nous a redonnée...”

Consultants fiancés; frère et soeur du fiancé débiles mentaux. Ont eu, après le conseil, deux enfants en bonne santé.

- “Sachant maintenant que mes enfants seront, avec une très grande probabilité, en bonne santé et qu'il n'y a pas de danger qu'ils soient atteints de cette affection héréditaire, je désire beaucoup avoir des enfants. Si le conseil avait été négatif, c'est-à-dire si j'avais été porteuse du gène, je me serais fait stériliser.”
(traduction)

Consultante dont le père est atteint d'une atrophie optique de Leber. Bien que l'affection se transmette sur le mode récessif lié au sexe, il semble qu'il n'y ait pas de transmission possible dans la lignée d'un homme atteint; l'affection se transmet par les soeurs des hommes atteints. N'a pas encore d'enfant.

Quelques consultants ont avoué que le conseil n'avait pas dissipé toutes leurs craintes et, en conséquence, avait eu peu d'influence sur leur décision; c'est en se fiant au hasard, pour compléter leur famille ou après s'être persuadés que l'accident qui les avait conduits à demander conseil n'était pas d'origine génétique qu'ils avaient décidé d'avoir par la suite des enfants.

- "...Jusqu'à cette dernière année, le risque qui ressortait des statistiques du professeur K. nous paraissait encore trop grand. Nous avons souhaité cette nouvelle naissance pour l'épanouissement de notre fils qui souffre de son état d'enfant unique."

Consultants ayant eu un premier enfant avec absence de la main droite. Ont eu, après le conseil, un enfant en bonne santé.

- "...Comme le professeur K. n'a pas pu nous aider de manière efficace, nous
• nous sommes fiés un peu au hasard." (traduction)

Consultants ayant eu deux enfants mort-nés, avec malformation et hypoplasie du système nerveux central. Un conseil positif leur fut donné, fondé sur l'hypothèse d'un gène récessif létal. Ont eu, après le conseil, un enfant en bonne santé.

- "Un changement de gynécologue avec un traitement par des hormones et des vitamines a certainement contribué au succès des deux naissances."

Consultants ayant eu un enfant mort-né avec anencéphalie. Ont eu, après le conseil, deux enfants en bonne santé.

- "Dans notre cas, à part quelques pourcentages approximatifs, nous n'avons rien appris d'important." (traduction)

Consultants ayant eu un enfant avec aniridie bilatérale et cataracte de l'oeil gauche. Ont eu, après le conseil, un enfant en bonne santé.

- "Nous avons désiré un troisième enfant car nous avons pensé que les anomalies physiques du second provenaient plutôt d'un grave choc émotif au 2ème mois de grossesse (suivi d'une menace de fausse couche) que d'une hérédité."

Consultants dont le deuxième enfant, prématuré, mort-né, était atteint d'une *osteogenesis imperfecta congenita* type Vrolik. Ont eu, après le conseil, un enfant en bonne santé.

- "La consultation nous a donné un pronostic favorable; cependant, nous n'avons pas eu le courage d'avoir d'autres enfants; nous sommes restés trop culpabilisés par l'affection de notre premier fils et nous vivrons toujours avec le désir d'avoir un fils en bonne santé." (traduction)

Consultants ayant eu un enfant atteint du syndrome de Moebius. Quelques mois après nous avoir répondu, cette consultante nous annonçait

qu'elle était enceinte. Un échange de lettre ultérieur nous apprenait la naissance d'un enfant bien portant.

- "Elle (la consultation) nous a plutôt rassurés mais après une deuxième naissance sans problèmes, nous n'osons plus courir le risque de recommencer."

Consultants dont le premier enfant était atteint d'une fente labiale unilatérale. Ont eu, après le conseil, un enfant en bonne santé.

Type 2 :

Formé des 267 consultants qui, ayant reçu un conseil défavorable, en ont tenu compte dans leurs décisions ultérieures, ce groupe concerne principalement les conseils pré-natals donnés à des consultantes dont la grossesse en cours présentait un risque élevé de récurrence d'une affection ou d'une malformation génétique et pour laquelle une interruption a été vivement recommandée; font partie également de ce groupe les consultants qui ont renoncé au mariage prévu, se sont fait stériliser ou encore ont envisagé une adoption.

Dans la plupart de ces cas, les projets initiaux du couple ont été modifiés par le conseil génétique; des deux attitudes décrites plus haut, la première était la plus fréquente comme ces quelques exemples tentent de le montrer¹.

- "C'est à la suite de cette consultation que nous avons décidé de ne pas avoir d'enfant."

Consultante souffrant d'une ectrodactylie aux deux mains.

- "La consultation a confirmé notre décision de ne plus avoir d'enfant. Stérilisation de la mère."

Consultants ayant eu un enfant avec aniridie bilatérale, malformation des reins et petite taille après avoir eu un premier enfant, mort à quatre jours, avec cardiopathie congénitale et un enfant en bonne santé.

- "Après la consultation avec le professeur K., ma femme s'est fait stériliser afin d'éviter toute grossesse. Par la suite, nous avons adopté une fillette. Nous n'avons jamais regretté cette démarche." (traduction)

Consultants dont les deux garçons (un étant mort à quatre jours) étaient atteints du syndrome de Lowe.

¹ N'ayant pas écrit aux consultants auxquels une interruption de grossesse a été recommandée, nous n'avons aucune réponse illustrant cette situation.

Type 3 :

Les 40 consultants qui n'ont pas eu d'enfants ou ne se sont pas mariés en dépit de l'avis favorable du généticien, ont justifié leur décision de différentes manières; souvent, le généticien, par son incapacité à donner une assurance totale quant à la non-récurrence de l'affection, n'a pas pu supprimer les craintes et les doutes qui empêchaient certains couples d'envisager une nouvelle grossesse; parfois, ce sont les soucis et les soins qu'entraîne, dans la famille, la présence d'un enfant atteint, le souvenir d'une enfance marquée par la maladie d'un frère ou d'une soeur ou encore le choc provoqué par la naissance d'un premier enfant malformé qui privent les consultants d'un jugement raisonné; dans d'autres cas encore, c'est l'opposition des parents qui n'a pu être vaincue par l'avis du médecin. Ces consultants, dans les réponses desquels la peur, la crainte, l'hésitation, l'angoisse sont les mots-clés, avouent souvent que leurs projets initiaux ont été modifiés à la suite du conseil génétique, même si celui-ci ne leur a été que d'une aide relative voire nulle.

- “Les avis divers et contradictoires des différents médecins que nous avons consultés ont prouvé l'ignorance qui règne encore dans ce domaine. Aussi, ces consultations nous ont très peu aidés dans notre décision. Nous avons déjà adopté un enfant et sommes pleinement satisfaits.”

Consultante fiancée dont deux neveux souffrent de débilité mentale. Le couple envisage une deuxième adoption.

- “Bien que nous envisagions d'avoir des enfants, la consultation n'a pas modifié nos craintes. Nous craignons que nos enfants souffrent d'asthme...”

Consultants fiancés dont le mari souffre d'asthme.

- “Mon mari et moi, nous étions bien d'accord de ne pas avoir d'enfants; dans ma famille, j'ai trois frères sourds-muets...: toute ma jeunesse, j'ai vu mes frères s'accrocher aux jupes de la mère pour ne pas repartir à l'école et je crois que cela m'a traumatisée; mais malgré tout, j'ai souffert quand j'étais jeune mariée de ne pas être mère...”

Consultante ayant trois frères sourds-muets.

- “Nous avons décidé de ne pas prendre un risque, aussi faible soit-il, d'avoir un autre enfant débile car l'état actuel des recherches et connaissances génétiques me semble précaire...”

Consultante dont le deuxième enfant (de père illégitime) souffre de polymalformations et de débilité mentale.

- “Avant la consultation, nous étions déjà craintifs vu la lourde hérédité. Après les conseils que le professeur K. nous a donnés, ainsi que les gros risques qu’il nous a spécifiés, nous nous demandons s’il ne serait pas plus sage de ne pas avoir d’enfant...”

Consultante dont le père et deux frères souffrent de psychopathie et de débilité mentale.

- “Je n’ai pas épousé cette jeune fille. Malheureusement la pression de ses parents qui étaient opposés au mariage était trop forte...”

Consultants fiancés cousins au 2ème degré.

Une mauvaise interprétation du conseil, une prudence excessive ou une décision non fondée sur un avis médical ont parfois conduit les consultants à prendre une décision inappropriée par rapport au risque encouru.

- “Nous avons d’un commun accord décidé de ne pas avoir d’autres enfants si le premier présentait une malformation quelconque.”

Consultants ayant eu un premier enfant avec pieds bots bilatéraux.

- “Quelques mois après la consultation chez le professeur K., nous nous sommes séparés puisque le risque nous semblait trop grand.”

Consultants fiancés, cousins au 2ème degré.

Type 4 :

66 consultants ont eu ou désiré avoir des enfants, en dépit d’une sérieuse mise en garde; ici également, les motivations qui justifient ce comportement sont variées; les consultants n’ont en général pas modifié leurs projets après le conseil génétique; certains manifestent leur déception devant le peu d’aide reçu et même ce qu’ils estiment avoir été un conseil erronné.

- “Fort heureusement, elle (la consultation) n’a pas modifié nos projets, mais nous en garderons toujours un souvenir affreux. Jeunes parents dans l’épreuve, désirant fonder une vraie famille, donc sans enfant unique, il nous a été conseillé de ne plus songer à procréer... Nos quatre filles aujourd’hui nous remplissent de bonheur, même si notre petite V. nous donne des soucis de santé. Elle est une enfant adorable, pleine de vie et heureuse de vivre et se porte aussi bien qu’il est possible.”

Consultants dont le deuxième enfant, mort à 4 mois, était atteint de *mucoviscidose*. Une des trois filles (V.), née après le conseil génétique est également atteinte. Du point de vue médical, le conseil génétique défavorable se justifiait donc pleinement.

- “Bien que déconseillés par le professeur K., nous avons eu un troisième enfant en parfaite santé. La malformation de notre deuxième doit être attribuée à une intoxication alimentaire de la mère dans les premiers jours de la grossesse.”

Consultants dont le deuxième enfant, mort intra-utérin, était atteint de polymalformations (fente labiale et palatine et pieds bots). Ont eu, après le conseil, un enfant en bonne santé.

- “Je voulais des enfants à moi et la nature a fait le reste. Si j’avais écouté la science, je ne serais pas mère depuis 15 ans.”

Consultants dont le premier enfant, mort à la naissance, était atteint d’une maladie polykystique (reins, poumons, pancréas). Ont eu, après le conseil, deux enfants en bonne santé.

- ♦ — “Les premiers temps, nous n’osions envisager une nouvelle grossesse après ce que le professeur K. nous avait dit. Puis nous avons tenté le tout pour le tout et ne l’avons jamais regretté.”

Consultants dont le premier enfant est mort à 2 jours, atteint vraisemblablement de cardiopathie et dont le deuxième enfant, atteint également (transposition des gros vaisseaux, défaut de la cloison ventriculaire, hypoplasie et sténose aortique) a été opéré avec succès. Ont eu, après le conseil, un enfant en bonne santé.

Certaines réponses entrent difficilement dans une des quatre catégories sus-mentionnées; elles peuvent cependant être citées à titre d’exemple.

C’est notamment le cas d’une consultante qui, atteinte d’une fente labiale et palatine a donné la réponse suivante :

- “La consultation avait pour but de pouvoir envisager un mariage et une naissance éventuels en toute connaissance de cause et que mon conjoint soit parfaitement au courant de la situation afin d’éviter des reproches tardifs...”

Citons également le cas des consultants qui, ayant eu un enfant trisomique 21, nous ont dit par téléphone avoir consulté pour connaître le risque de récurrence et pour savoir, en cas de grossesse s’ils gardaient l’enfant ou non.

La décision des consultants a été parfois modifiée par une grossesse imprévue, conservée malgré le risque élevé, pour des raisons religieuses.

- “C’est de manière inattendue que V. s’est annoncé... Nous sommes catholiques; au moment de la consultation, la stérilisation m’avait été déconseillée par le prêtre et le médecin. Nous nous sommes alors fiés à la méthode des températures (Zeitwahl) qui a échoué à la suite d’un choc...” (traduction)

Consultants dont le troisième enfant est mort à trois ans atteint de la maladie de Tay-Sachs. V. est né bien portant.

- “R. est le troisième enfant de notre famille. En 1966, nous avons accueilli notre premier enfant adoptif, chez lequel sont apparus les effets d’une lésion cérébrale (Hirnschaden), évidente lors d’efforts de concentration, et en période de très forte dépression... En 1968, nous avons accueilli un deuxième enfant qui présente un retard mental...” (traduction)

Consultants dans la famille desquels des parents sont atteints d’épilepsie (oncle et cousine du conjoint) et d’oligophrénie (tante de la conjointe). Après le conseil, ont adopté deux enfants et ont eu un enfant en bonne santé.

La vie du couple a été parfois profondément perturbée par les événements vécus en rapport avec le conseil.

- “Ma femme et moi avons divorcé pour un tas de raisons parmi lesquelles la mort d’A. et la maladie de F. ont joué un grand rôle... A ce jour, je suis convaincu que la maladie de F. a été le facteur principal de notre divorce.”

Consultants dont le premier enfant (A.) est mort à une semaine de mucoviscidose et dont le deuxième enfant (F.), suspecté à tort de mucoviscidose, est actuellement en bonne santé après deux ans de soins intensifs.

- “Du fait du mariage consanguin avec ma cousine, nous avons dû divorcer par peur d’avoir un deuxième enfant.”

Consultants fiancés, cousins germains. Se sont mariés et ont eu un enfant en bonne santé après le conseil génétique.

Enfin, nous voudrions citer de larges extraits d’une lettre-réponse qui illustre bien, à notre avis, les divers aspects du problème (affectif, socio-économique, etc.) et les sentiments et réactions que peut susciter la naissance d’un enfant atteint d’une affection génétique.

— Il s’agit d’un couple qui a consulté après la naissance d’un enfant (F.) atteint d’une ichtyose lamellaire congénitale et mort à 4 jours ¹.

- “...j’ai donc eu, tout de suite après mon fils F., une fille P. tout à fait saine, ce qui m’avait naturellement redonné confiance dans l’avenir et, dans l’espoir de

¹ Un diagnostic d’érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse a été posé ultérieurement.

lui redonner un petit frère ou une petite soeur, nous avons retenté l'expérience (et je vous prie de croire que c'en était une à chaque fois !) mais malheureusement j'ai donné le jour à une petite fille C., atteinte à nouveau d'ichtyose congénitale et elle décédait environ trois semaines après la naissance. Puis nous partîmes pour T. où notre situation semblait encore plus confortable financièrement et, physiquement, je m'étais remise petit à petit de ma déception, et dans ce nouveau cadre, je jugeai, d'accord avec mon mari, de retenter... encore une fois afin de ne pas laisser notre fille P. mener une existence de fille unique. Nous avions toutefois décidé que bien ou mal, cela serait notre dernière tentative, et, qu'à la naissance de l'enfant, je me soumettrai de mon plein gré à la ligature. Ainsi donc, est née ma dernière fille, elle également atteinte d'ichtyose au dire de la pédiatre qui s'en est occupée dès la naissance...; le cas de F. était vraiment trop grave pour être soigné sur place... après quatre mois passés au Kinderspital de Zurich, elle a pu rentrer à la maison où j'ai continué à la soigner le mieux possible et, actuellement la situation est presque miraculeusement favorable pour F...

- ▲ ...Mon mari et moi-même ne souffrons d'aucune maladie de la peau, la seule personne souffrant d'une ichtyose apparemment encore plus grave que celle de mes enfants est la soeur cadette de mon mari... dont les trois fils sont absolument sains de peau. Alors, tout naturellement, j'en ai tiré des conclusions... que les personnes atteintes par cette maladie ne sont pas nécessairement transmetteurs et qu'éventuellement cette maladie ne serait transmise que par les hommes, vu que mon mari, absolument sain, a eu dans sa propre famille trois enfants atteints...

...Pour nous naturellement, le point le plus important reste celui de l'avenir de nos deux filles P., saine, et F., malade, quels seront leurs risques d'avoir d'autres enfants malades ? ... Votre lettre a été pour nous une nouvelle porte ouverte sur l'espérance et la connaissance plus approfondie des risques que nous encourons..."

b) *Comportement réel des consultants : mariage et fécondité*

Le comportement réel des consultants après le conseil génétique, en ce qui concerne le mariage et la fécondité, est résumé au Tableau XXXVI.

De ces données, il ressort que :

- le conseil génétique ¹ n'a pas d'influence significative sur la *fréquence des mariages*, quel que soit le motif de la consultation (antécédent personnel, familial ou risque de consanguinité entre futurs conjoints apparentés);
- en ce qui concerne le *taux de procréation* (nombre de consultants avec enfants / nombre de consultants mariés), l'influence du conseil génétique varie selon les situations :

¹ Résultant de l'estimation du risque pondérée par le poids de la charge que représente l'affection redoutée.

- . L'influence est très nette pour les conseils "pré-grossesse" et pré-natals des cas avec antécédents de même que pour les conseils motivés par des risques tératogènes, des grossesses pathologiques, des incompatibilités Rhésus et des motifs divers.

TABLEAU XXXVI :
*Influence du conseil génétique
sur la fréquence des mariages et la fécondité des couples*

	Présence d'un antécédent						Pas d'antécédent						
	conseil pré-nuptial		conseil pré-grossesse		conseil pré-natal		consanguinité conseil a)		autres motifs conseil		Total conseil		
	favo- rable	défavo- rable	favo- rable	défavo- rable	favo- rable	défavo- rable	favo- rable	défavo- rable	favo- rable	défavo- rable	favo- rable	défavo- rable	
Nombre de consultants	50	35	158	79	38	162	16	10	38	47	300	333	
Nombre de consultants non mariés	10	8 g b)					3	3			13	11 g b)	
Nombre de consultants mariés {	sans enfants		42	50	6	153	-	1	5	46	67	258	
	avec enfants		26	10	116	29	32	9	13	6	33	1	220
Nombre d'enfants	47	15	150	39	36	11	21	11	41	1	295	77	
Taux de mariage : nombre de consultants mariés/nombre de consultants	0,8 $\chi^2 = 1,09$ 0,2 < P < 0,3	0,69					0,7 $\chi^2 = 0,11$	0,67					
Taux de procréation : nombre de consultants avec enfants/nombre de consultants mariés	0,65 $\chi^2 = 0,47$ 0,3 < P < 0,5	0,55	0,73 $\chi^2 = 29,8$ P < 0,001	0,37	0,84 $\chi^2 = 129,6$ P < 0,001	0,05	1,0 $\chi^2 = 0,54$ 0,3 < P < 0,5	0,86	0,87 $\chi^2 = 59,3$ P < 0,001	0,02	0,77 $\chi^2 = 210,5$ P < 0,001	0,18	
Taux de fécondité : nombre d'enfants / nombre de consultants	0,94 1,17	0,43 0,83 c)	0,95	0,49	0,95	0,07	1,3 1,6	1,1 1,6 c)	1,08	0,02	0,98 1,03	0,23 0,25 c)	
Taux de natalité : nombre d'enfants / nombre de consultants avec enfants	1,81	1,5	1,29	1,34	1,12	1,22	1,6	1,8	1,24	1,0	1,34	1,4	

- a) les conseils génétiques motivés par un risque de consanguinité sont essentiellement des consultations pré-nuptiales (19/26); le taux de mariage ne concerne que ces 19 couples.
- b) 9 consultants non-mariés présentant un risque élevé de transmettre une affection génétique à leurs enfants, se sont fait stériliser à la suite du conseil; nous ne leur avons pas écrit et ne savons donc pas s'ils se sont mariés depuis lors.
- c) Indice correspondant au nombre d'enfants/nombre de consultants mariés.

Pour ces 522 consultations (soit 82,5% des réponses obtenues), l'effet attendu se manifeste : les couples qui avaient reçu un conseil génétique favorable ont choisi de procréer beaucoup plus souvent que ceux qui avaient reçu un conseil défavorable.

- . L'influence du conseil génétique est pratiquement nulle pour les consultations pré-nuptiales avec antécédents et avec le risque de

consanguinité : les différences observées entre les taux de procréation selon que le conseil génétique était favorable ou non paraient en faveur de l'effet souhaité mais ne sont pas significatives.

- Le *taux de fécondité* (nombre d'enfants / nombre de consultants) indique que l'effet de prévention visant à éviter des naissances chez des couples "à risque" se réalise plus ou moins bien selon les situations. Une baisse de fécondité des couples mis en garde contre un risque important est observée dans tous les cas; elle est le plus faible lorsque le motif de la consultation est un risque de consanguinité chez des couples apparentés.
- Le *taux de natalité* (nombre d'enfants / nombre de consultants ayant eu des enfants après le conseil génétique) est très comparable d'une situation à l'autre. Il oscille entre 1 et 1,8, indiquant ainsi que les consultants n'ont eu en général qu'un enfant à la suite du conseil; il n'est pas étonnant de constater que ce taux est le plus élevé pour les couples non-mariés au moment du conseil, représentés par les consultations pré-nuptiales avec antécédents et la majorité des consultations motivées par un risque de consanguinité.

Curieusement, cet indice révèle même une tendance inverse, à savoir que les couples qui, bien que formellement mis en garde, ont décidé d'avoir des enfants, en ont eu davantage que ceux qui ont fait ce choix après y avoir été encouragés.

c) *Facteurs ayant pu influencer la décision des consultants*

Parmi les situations ou les circonstances qui peuvent avoir influencé la décision des consultants, les trois suivantes paraissent importantes :

- 1) la *gravité* de l'affection redoutée (létalité ou non);
 - 2) la *composition de la famille* des consultants au moment de la demande du conseil génétique (présence d'enfants en bonne santé ou non);
 - 3) le *lien de parenté* entre le sujet atteint-motif de la consultation et les consultants.
- 1) Pour les conseils "pré-grossesse" et pré-natals avec antécédents dont le cas-index était un enfant du couple-consultant (312 cas), la mort ou la survie de l'enfant atteint a eu une influence nette sur la décision de procréer ou non : que le conseil ait été ou non favorable à de nouvelles grossesses, les consultants dont l'enfant atteint n'a pas survécu ont choisi plus souvent d'avoir d'autres enfants que ceux dont l'enfant atteint était vivant au moment du conseil génétique (Tableau XXXVII).

TABLEAU XXXVII :

*Influence de la gravité de l'affection
pour les conseils "pré-grossesse" et pré-natals
avec présence d'un enfant atteint*

Cas-index	Conseil génétique	Décision après le conseil génétique : nombre de couples	
		Procréation	Pas de procréation
enfant atteint vivant	favorable	45	19
	défavorable	17	119
enfant atteint décédé	favorable	63	10
	défavorable	12	27
	TOTAL	137	175

$\chi^2 = 5,2$ pour les conseils favorables; $0,02 < P < 0,05$

$\chi^2 = 7,3$ pour les conseils défavorables; $0,001 < P < 0,01$

La charge que constitue la présence d'un enfant atteint a joué un rôle important dans la décision des consultants; elle a même, dans certains cas (19 couples ayant un enfant atteint vivant n'ont pas eu d'autre enfant malgré un conseil favorable), compté davantage que la formulation d'un conseil génétique basé essentiellement sur un risque probabiliste de récidence.

2) C'est uniquement lorsque le conseil génétique s'est révélé défavorable quant à de nouvelles grossesses que la composition de la famille des consultants (enfants du couple-consultant) au moment du conseil génétique a eu une influence certaine sur la décision de procréer ou non.

Le test de χ^2 effectué à partir des valeurs données dans le Tableau XXXVIII indique que les différences observées ne sont pas significatives lorsque le conseil était favorable, qu'on tienne compte de tous les cas-index ou seulement des enfants des couples consultants.

En revanche, lorsque le conseil génétique a dû être défavorable, la composition de la famille semble avoir joué un rôle dans le sens suivant

TABLEAU XXXVIII :

*Influence de la composition de la famille
pour les conseils "pré-grossesse" et pré-natals avec présence d'antécédents
(entre parenthèse, nombre de couples
chez lesquels le cas-index était un des enfants)*

Composition de la famille	Conseil génétique	Décision après le conseil génétique : nombre de couples	
		Procréation	Pas de procréation
Enfant(s) en bonne santé	favorable	33 (24)	12 (6)
	défavorable	6 (5)	73 (60)
Pas d'enfant en bonne santé a)	favorable	115 (84)	36 (23)
	défavorable	32 (24)	130 (86)
	TOTAL	186 (137)	251 (175)

a) couples n'ayant aucun enfant ou que des enfants atteints de l'affection qui a motivé la consultation ou d'affections diverses.

$\chi^2 = 0,149$ pour les conseils favorables, lorsque tous les cas-index sont retenus;
 $0,7 < P < 0,8$

$\chi^2 = 5,900$ pour les conseils défavorables, lorsque tous les cas-index sont retenus;
 $0,01 < P < 0,02$

$\chi^2 = 0,031$ pour les conseils favorables, lorsque seuls les enfants atteints sont retenus;
 $0,8 < P < 0,9$

$\chi^2 = 4,900$ pour les conseils défavorables, lorsque seuls les enfants atteints sont retenus;
 $0,02 < P < 0,05$

et logiquement attendu : les couples n'ayant pas d'enfant en bonne santé au moment du conseil génétique ont choisi plus souvent de procréer que ceux qui avaient déjà un ou plusieurs enfants en bonne santé.

3) Le lien de parenté entre le couple-consultant et le cas-index n'a aucune incidence sur la décision de procréer et ceci quelle que soit la teneur du conseil.

TABLEAU XXXIX :

Influence du lien de parenté entre les couples consultants et le cas-index pour les conseils "pré-grossesse" et pré-natals avec antécédents

Cas index	Conseil génétique	Décision après le conseil génétique : nombre de couples	
		Procréation	Pas de procréation
Enfant atteint	favorable	108	29
	défavorable	29	146
conjoint atteint	favorable	14	10
	défavorable	6	40
Membre de famille atteint	favorable	26	9
	défavorable	3	17
	TOTAL	186	251

- Le χ^2 comparant les valeurs observées lorsque le cas-index est soit un enfant, soit un conjoint ou un membre de la famille a les valeurs suivantes :

$$\chi^2 = 2,71 \text{ pour les conseils favorables; } 0,05 < P < 0,10$$

$$\chi^2 = 0,03 \text{ pour les conseils défavorables; } 0,8 < P < 0,9$$

- Le χ^2 déterminant l'importance du conseil génétique dans la décision des consultants vaut, dans les trois situations retenues :

$$\chi^2 = 121 \text{ lorsque le cas-index est un enfant; } P < 0,001$$

$$\chi^2 = 15,8 \text{ lorsque le cas-index est un des deux conjoints; } P < 0,001$$

$$\chi^2 = 15,6 \text{ lorsque le cas-index est un membre de la famille; } P < 0,001$$

Le Tableau XXXIX, qui permet de faire ces observations, confirme en outre l'importance du conseil génétique, déjà notée sous b) en ce qui concerne la décision des consultants; quel que soit le cas-index, la décision de procréer a été fortement influencée par le conseil génétique; ces conclusions ne concernent que les conseils "pré-grossesse" et pré-natals avec antécédents.

2. Fiabilité du conseil génétique

Les enfants des consultants et, particulièrement, l'état de santé de ces enfants, est le seul critère dont nous disposons pour estimer la

fiabilité du conseil génétique. Ces informations sont mentionnées au Tableau XI, les consultants étant divisés en deux groupes, selon qu'ils ont tenu compte ou non du conseil génétique reçu.

TABLEAU XL :

*Enfants nés après le conseil génétique
chez les couples pour lesquels son influence a pu être estimée*

Motif de la consultation	Enfants nés chez les couples qui ont suivi le conseil génétique					Enfants nés chez les couples qui n'ont pas suivi le conseil génétique				
	Couples ayant eu des enfants	Nombre total d'enfants	Nombre d'enfants en bonne santé	Nombre d'enfants atteints de l'affection redoutée	Nombre d'enfants atteints d'une autre affection	Couples ayant eu des enfants	Nombre total d'enfants	Nombre d'enfants en bonne santé	Nombre d'enfants atteints de l'affection redoutée	Nombre d'enfants atteints d'une autre affection
A. Présence d'antécédents { pré-nuptial pré-grossesse pré-natal	26	47	46	1	-	10	15	11	4	-
	116	150	132	7	11	29	39	29	9	1
	32	36	33	1	2	9	11	10	1	-
	total	174	233	211	9	13	48	65	50	14
B. Consanguinité	13	21	18		3	6	11	10		1
C. Risques tératogènes	20	23	20		3	-	-	-		-
D. Incompatibilité Rhésus	4	5	5		-	-	-	-		-
E. Grossesses antérieures pathologiques	9	13	13		-	1	1	1		-
F. Autres motifs	-	-	-		-	-	-	-		-
total	46	62	56		6	7	12	11		1
total général	220	295	267	9	19	55	77	61	14	2

— Parmi les 209 couples de consultants, avec antécédent personnel ou familial, à qui un pronostic favorable a pu être donné et qui l'ont bien compris (Tableau XXXV), 174 couples ont eu en tout 233 enfants soit :

- 211 enfants en bonne santé,
- 9 enfants atteints de l'affection présente dans la famille (No 1, Tableau XXIV; Nos 6, 10, 11, 12, 13, 14 ¹, Tableau XXVI; No 2, Tableau XXVIII),

¹ Dans le cas 14, deux enfants atteints sont nés à la suite de deux conseils génétiques : le premier conseil était positif, le seul risque retenu étant celui d'une fente labiale; le second (donné après la naissance d'un enfant en bonne santé et du deuxième enfant atteint) était défavorable pour une nouvelle grossesse car un risque supplémentaire de cardiopathie et de malformations des organes génitaux externes s'ajoutait à celui d'une fente labiale ou palatine (10% après deux enfants atteints). Pour des raisons pratiques, nous n'avons tenu compte, dans l'estimation de l'influence du conseil génétique, que du premier conseil reçu par ces consultants.

- . 13 enfants atteints d'une autre affection que celle qui avait motivé la consultation (*Nos 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, Tableau XXVI; Nos 3 et 4, Tableau XXVIII*).

Dans 9 cas, soit 3,9%, il y a eu récurrence de l'affection redoutée, bien que le risque ait été considéré comme faible; l'examen de ces cas explique en partie l'optimisme du pronostic. En effet, il s'agissait pour deux couples de la récurrence d'une affection létale à la naissance (*Nos 11 et 12, Tableau XXVI*), pour trois couples de la récurrence d'une affection dont la transmission héréditaire était soit multifactorielle (*No 14, Tableau XXVI*), soit mal définie ou peu connue dans la littérature (*Nos 10 et 13, Tableau XXVI*) et, dans les trois autres cas, d'une affection relativement bénigne ou dont le gène, dominant, montrait une pénétrance diminuée (*No 1, Tableau XXIV, No 6, Tableau XXVI et No 2, Tableau XXVIII*).

Les affections des 13 enfants atteints d'une pathologie autre que celle qui avait motivé la consultation étaient totalement imprévisibles et de nature très différente (infectieuse, à hérédité multifactorielle ou encore due à une aberration chromosomique).

- 13 couples ayant consulté pour consanguinité ont reçu un conseil favorable et, l'ayant suivi, ont eu en tout 21 enfants, soit :
 - . 18 enfants en bonne santé,
 - . 3 enfants atteints d'une affection (*Tableau XXXI, Nos 2-4*) dont une, l'ataxie de Friedreich, est certainement liée à la consanguinité des parents, puisqu'elle se transmet selon le mode autosomique récessif; les deux autres affections sont une trisomie 21 et un torticollis congénital.
- Sur les 22 couples qui ont consulté à cause de risques tératogènes et qui ont reçu un conseil favorable, 20 ont eu 23 enfants, soit :
 - . 20 enfants en bonne santé;
 - . 3 enfants atteints d'une affection (*Tableau XXXI, Nos 5-7*).

La naissance de trois enfants atteints est surprenante, mais certainement liée aux processus tératogènes impliqués durant la grossesse dans les *cas 5 et 7* et à la situation du couple dans le *cas 6*.

- Parmi les 16 autres couples qui, à propos d'autres motifs, ont reçu un pronostic favorable, 13 ont eu 18 enfants, tous en bonne santé.

Consultants ayant reçu un conseil défavorable

La descendance des 66 couples qui, malgré un pronostic défavorable, ont eu ou désiré avoir des enfants, se présente comme suit :

- 48 couples ayant à craindre la réapparition d'antécédents personnels ou familiaux, ont eu 65 enfants, soit :

- . 50 enfants en bonne santé;
- . 14 enfants atteints de l'affection redoutée (Nos 2, 3, 4 (2E), Tableau XXIV; Nos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 (2E), 9, Tableau XXVI; No 1, Tableau XXVIII);
- . 1 enfant atteint d'une autre affection (No 21, Tableau XXVI).

Dans 14 cas (21,5%), il y a eu récurrence de l'affection redoutée. Ce pourcentage élevé s'explique de la manière suivante : le mode de transmission des affections redoutées pour ces 14 cas était autosomique dominant (25-50% de risque de récurrence) dans neuf cas, autosomique récessif (25% de risque) dans trois cas et récessif lié au sexe (12,5-25% de risque) dans deux cas.

De tels résultats correspondent malheureusement au pronostic donné aux consultants; la différence observée, en ce qui concerne la descendance, entre les consultants qui ont suivi un conseil favorable et ceux qui, malgré une mise en garde sérieuse, ont eu des enfants, est évidente : chez les premiers, il y a eu 3,9% de récurrence de l'affection redoutée tandis que chez les seconds, 21,5% des enfants nés après le conseil génétique étaient à nouveau atteints.

- 7 couples ayant consulté soit pour un problème de consanguinité (6), soit à cause de grossesses antérieures pathologiques (1), ont eu 12 enfants au total et ceci après en avoir été dissuadés :

- . 11 enfants étaient en bonne santé;
- . 1 enfant était atteint de malformations des membres peut-être liées à la consanguinité des parents (cas 1, Tableau XXXI).

III. Discussion des résultats

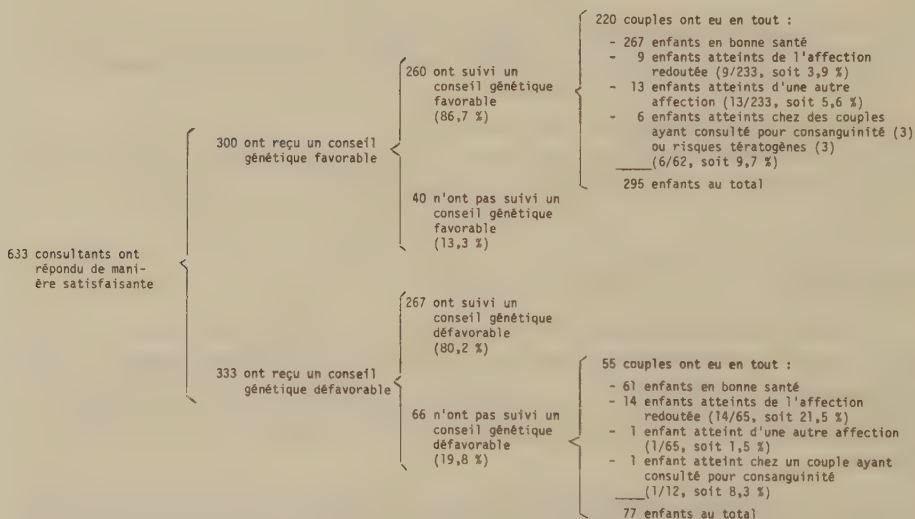
Avant de discuter les résultats globaux, portant sur les 633 consultants chez lesquels une influence du conseil génétique a pu être observée, et résumés au Tableau XLI, récapitulons brièvement les informations fournies par les 967 conseils ayant servi de matériel de base pour ce travail :

- la progression régulière du nombre de conseils génétiques au cours des années correspond avant tout à une augmentation en valeur absolue et relative des demandes de conseils "pré-grossesse"; dans le même temps, le nombre des conseils pré-natals a fortement diminué; les consultations pré-nuptiales n'ont pas montré d'évolution précise, fluctuant autour du 20% de l'ensemble des consultations. Les autres motifs sont soit en régression (consanguinité, incompatibilité Rhésus), soit en progression (risques tératogènes, grossesses pathologiques).

- La *moyenne d'âge* des consultants est de 29,1 ans; la grande majorité de ceux-ci sont donc dans la période de reproduction et sont directement, parfois de manière pressante, confrontés au problème qui suscite la demande du conseil génétique.
- Les *motifs de consultation* regroupent d'une part les principales affections et malformations de la pathologie héréditaire, touchant surtout le système nerveux central, l'oeil, l'oreille, les os et les aberrations chromosomiques et, d'autre part, des situations de couples ou des événements entraînant un risque accru d'anomalies chez le foetus.
- 8 conseils génétiques sur 10 ont été motivés par la présence d'antécédents personnels ou familiaux, les autres étant le plus souvent en rapport avec des risques tératogènes ou des problèmes de consanguinité.

TABLEAU XLI :

Influence du conseil génétique sur le comportement des consultants en ce qui concerne leur descendance



En fonction de la *situation familiale*, et sans tenir compte de l'évolution temporelle, nous avons observé que 2 conseils sur 10 avaient été demandés avant le mariage des intéressés, tandis que 8 consultants sur 10 étaient déjà mariés; un peu moins de la moitié de ces couples consultaient alors qu'une grossesse était déjà commencée.

- Les affections et malformations de l'oreille et les myopathies ont suscité de préférence un conseil pré-nuptial, de même que les problèmes de consanguinité simple.
 - Les conseils "pré-grossesse" représentent près de la moitié des consultations; dans plus de 60% de ces cas, le cas-index était un enfant du couple-consultant et l'affection redoutée était fréquemment malformative ou très handicapante. De plus, la quasi-totalité des couples qui avaient vécu une ou plusieurs grossesses pathologiques ont demandé conseil avant d'envisager une nouvelle tentative.
 - Les hémopathies et les affections liées au métabolisme d'une part, les risques tératogènes divers et les incompatibilités Rhésus d'autre part, sont les motifs ayant entraîné de préférence un conseil pré-natal.
- Le *sujet atteint* est un enfant du couple-consultant dans 5 cas sur 10, un des deux conjoints dans 3 cas sur 10 et un autre membre de la famille dans 2 cas sur 10; dans chacune de ces trois situations, certaines affections semblent plus fréquemment observées que d'autres.
- Le *nombre de sujets atteints par famille* est de 1,5 si on ne tient compte que des survivants. Dans 3 familles sur 10, l'affection principale touchait au moins 2 sujets.
- De nombreuses *affections associées* ont été observées soit dans la famille, soit dans la fratrie, soit chez le cas-index; selon leur nature, elles peuvent être sub-divisées en trois groupes : a) manifestation incomplète de l'affection principale; b) analogie organique ou fonctionnelle avec l'affection principale; c) association due au hasard.
- Pour l'ensemble des conseils génétiques donnés, les *estimations de risques* ont été basées sur les différents modes de transmission dans les proportions suivantes :
- | | |
|--|---------|
| hérédité autosomique dominante | : 23,5% |
| " " récessive | : 24,5% |
| " liée au sexe | : 4,1% |
| " multifactorielle | : 12,5% |
| " indéterminée | : 6,7% |
| aberrations chromosomiques | : 8,8% |
| estimation empirique pour les cas sans antécédents | : 19,9% |
- Les conseils motivés par la *présence d'un enfant atteint* (414/967) ont fait l'objet d'une étude particulière; celle-ci a montré que, dans 89 cas, la consultation n'avait été demandée qu'après la naissance d'un deuxième enfant atteint; il est vrai que l'affection avait été létale pour plus du tiers de ces enfants.

Les conseils "pré-grossesse" demandés par les couples qui avaient eu, en plus d'un enfant atteint, un ou plusieurs enfants en bonne santé sont beaucoup moins nombreux (73) que ceux donnés à des couples dont l'enfant atteint n'avait aucun frère ou soeur bien portant (194). Cette observation ne se retrouve pas pour les conseils pré-natals, pour lesquels le nombre de cas, dans chacune des deux situations, est très voisin (75 et 72).

- Le *laps de temps* écoulé entre la naissance de l'enfant atteint et la demande du conseil varie en fonction de la situation familiale : les conseils "pré-grossesse" ont été demandés, dans 60% des cas, dans l'année qui suivait la naissance de l'enfant atteint; ce laps de temps est nettement plus variable pour les conseils pré-natals (32% des conseils pré-natals ont été donnés plus de 5 ans après la naissance de l'enfant atteint). Pour de nombreux conseils pré-natals, on peut admettre, en tenant compte des deux dernières observations, que l'élément déterminant pour la demande d'un conseil génétique a été la survenue d'une grossesse accidentelle et non désirée et non, comme pour la plupart des conseils "pré-grossesse", la volonté d'être informé et de prendre une décision réfléchie.
- L'*évaluation du risque* de récurrence d'une anomalie génétique pour les 775 cas avec antécédents personnels ou familiaux, se présente comme suit : près de la moitié des consultants ont reçu un conseil basé sur un risque de plus de 10%; un quart devait craindre une récurrence de l'affection avec un risque de 1 à 9% tandis que le dernier quart pouvait être rassuré, le risque à redouter n'étant pas plus élevé que celui de la population générale.
- Près de la moitié des 49 couples (ou, avant tout, futurs couples) qui redoutaient les effets d'une *consanguinité* étaient cousins germains; autant que possible, ces unions ont été déconseillées.

En revanche, les fiancés dont la parenté était moins grande (coefficient de parenté inférieur à 1/8) ont pu être rassurés : le risque de survenue d'une affection autosomique récessive est, dans de telles situations, pratiquement égal à celui de la population générale.

66 couples étaient préoccupés à la fois par les risques d'une consanguinité et par la récurrence d'une affection génétique présente dans leur famille. Bien que, pour 40 d'entre eux, les effets de la consanguinité fussent à considérer, l'affection redoutée et son mode de transmission ont représenté, le plus souvent, les facteurs déterminants dans l'établissement du conseil.

- Les 78 conseils regroupés sous le terme "*risques tératogènes*" sont de nature hétérogène :

- en cas de maladie en cours de grossesse (rubéole surtout), une interruption a été recommandée (16/24) ou non, selon l'époque à laquelle la maladie s'était déclarée et selon son effet tératogène plus ou moins reconnu;
 - en cas d'expositions à des rayons X ou ultra-violet, la poursuite de la grossesse a pu être encouragée dans tous les cas sauf deux (19/21), car la dose d'irradiation qui avait pu atteindre le fœtus était inférieure à la dose-limite; les cinq couples consultant pour ce motif en dehors de toute grossesse ont pu être rassurés;
 - en cas d'âge maternel avancé, l'interruption de grossesse ou le projet de grossesse a été encouragé ou non (12/24), en fonction de l'anamnèse familiale ou personnelle; pour les conseils demandés au cours des 10 dernières années, la possibilité de l'amniocentèse a pu être offerte;
 - en cas de prise de médicaments dont les effets tératogènes pouvaient être redoutés, il n'y a pas eu de contre-indication.
- Pour les 16 consultations pré-natales motivées par une *histo-incompatibilité foeto-maternelle du facteur Rhésus* (du groupe ABO dans un cas), le risque de récurrence d'une maladie hémolytique était important et a entraîné la demande d'une interruption de grossesse; en revanche, les 7 couples consultant en dehors de toute grossesse ont pu être rassurés.
- En absence d'un diagnostic précis et considérant la nature du risque encouru (fausse couche et non pas embryopathie viable), les 29 couples dont la consultation avait été motivée par une ou plusieurs *grossesses pathologiques* ont été encouragés à envisager de nouvelles tentatives.
- Enfin, parmi les 11 conseils qui n'entraient dans aucune des catégories sus-mentionnées, 6 présentaient un intérêt médical réel tandis que les 5 autres étaient d'intérêt général.

Considérant les effets du conseil génétique sur le comportement des consultants, notons tout d'abord la proportion très élevée des consultants qui ont reçu un conseil génétique *défavorable* (333/633, soit 52%); les nombreuses consultations pré-natales données à des couples désireux de faire interrompre une grossesse "à risque élevé" non désirée contribuent pour une part importante au nombre élevé de ces conseils défavorables. Ces consultants ont sans doute été davantage influencés par leur expérience personnelle (ils sont en général parents d'un, souvent de deux enfants atteints) que par l'avis du généticien; la fonction de ce dernier a consisté, dans ces cas-là, à donner une autorisation légale et non pas à formuler un conseil permettant un choix libre et responsable, basé sur des données médicales et lié au contexte familial.

Le fait que beaucoup de ces consultations ont été données à des étrangers venant de pays dans lesquels l'interruption de grossesse était interdite ne peut que confirmer cette hypothèse.

Deuxièmement, nous pouvons relever qu'un des buts de la consultation génétique, à savoir la *prévention des grossesses "à risque élevé"*, est ici réalisé : en effet, le taux de fécondité après le conseil est de 0,98 pour les couples qui avaient reçu un avis favorable et de 0,23 pour ceux qui avaient été mis en garde contre un risque élevé d'apparition ou de récurrence d'une affection génétique. Cependant, si nous ne considérons que les couples qui ont eu des enfants à la suite du conseil, nous constatons que les taux de natalité sont presque identiques, valant respectivement 1,34 et 1,4. Ces couples n'ont donc eu généralement qu'un seul enfant; la limitation de la taille des familles, le désir, peut-être inavoué, de remplacer l'enfant atteint ou encore la crainte, avouée par certains, de tenter leur chance plus d'une fois, nous semblent être les raisons principales pouvant expliquer cette situation.

Pour quelles raisons et dans quels cas la consultation n'a-t-elle pas, aux yeux du généticien, rempli sa fonction ? Certains consultants, en effet, ont choisi de procréer en dépit d'un avis défavorable (66) tandis que d'autres se sont abstenus malgré le conseil positif du généticien (40)¹. Pour les premiers, le désir de fonder ou d'agrandir leur famille l'a emporté sur la crainte, liée à un risque important, d'engendrer un enfant atteint. Tout en respectant leur décision, nous ne pouvons que regretter d'avoir vu nos prévisions se vérifier par la naissance de 14 enfants atteints de l'affection redoutée, soit 21,5% des naissances enregistrées chez les consultants qui, à cause d'un risque de récurrence élevé, avaient reçu un conseil défavorable.

Les seconds, au contraire, qui auraient dus être complètement rassurés après la consultation génétique, n'ont cependant pas désiré d'enfants (d'autres enfants); l'expérience personnelle ou familiale de l'affection redoutée, le manque de confiance dans l'argumentation scientifique sont sans doute les motifs principaux qui ont poussé ces consultants à agir ainsi.

Que penser de la survenue, après le conseil génétique, de 14 enfants atteints d'une *affection autre* que celle qui avait motivé la consultation ?

Nous avons déjà relevé que ces dernières, imprévisibles, étaient parmi les affections les plus fréquentes observées dans la population générale (fente labiale, cardiopathie, trisomie 21, sténose du pylore, etc.).

¹ Statistiquement, il ressort que les consultants qui n'ont pas tenu compte d'un conseil négatif sont significativement plus nombreux que ceux qui n'ont pas suivi un conseil favorable : $\chi^2 = 4,8$; $0,02 < P < 0,05$.

Toutefois, leur fréquence 4,7% sur un échantillon de 298 enfants issus de familles ayant des antécédents d'affections et malformations d'origine génétique, est plus élevée que celle de la population générale (2-3%) (Carter, 1965).

13 de ces 14 enfants sont nés chez des couples qui avaient reçu un conseil génétique favorable car l'affection redoutée ne présentait pas un risque de récurrence important : il s'agissait d'un frère du mari atteint de pieds-bots (1 cas), de plusieurs membres de la famille atteints d'hydrocéphalie et de spina bifida (1 cas), d'une femme atteinte d'épilepsie (1 cas), d'enfants de consultants atteints de cardiopathie (1 cas), de polymalformations (1 cas), de malformations du système respiratoire (1 cas), de syndrome de Potter (2 cas), de trisomie 21 (5 cas).

Le quatorzième cas est celui d'un couple qui avait reçu un conseil défavorable parce que la femme, âgée de 36 ans, montrait les premiers signes de la chorée de Huntington (sa mère était atteinte). L'enfant né après le conseil génétique était trisomique 21.

Dans aucun de ces cas, il n'y a eu récurrence de l'affection redoutée mais apparition d'une pathologie différente, classée généralement dans la catégorie des affections à hérédité multifactorielle ou à tendance familiale ou encore liée à l'âge maternel.

Il pourrait être tentant, à l'examen de ces cas, d'envisager l'existence d'un "terrain familial" prédisposant aux malformations et affections congénitales d'origine et de nature variée; la petitesse de l'échantillon ne permet de tirer aucune conclusion, mais la question peut être posée. La difficulté du conseil génétique dans ces situations réside dans le fait qu'aucune de ces affections, apparaissant pour la première fois, ne signifie un risque de récurrence élevé, et que les consultants, rassurés, envisagent généralement d'autres grossesses. La tendance familiale ne peut évidemment être soupçonnée qu'après la survenue de deux accidents successifs, accidents qui, très souvent, découragent les parents quant à de nouvelles tentatives.

La récurrence de malformations de même nature n'entrant pas dans le cadre d'un syndrome connu a également pu être observée dans plusieurs cas (cas 3, 9, 11, 12, 13, 14 du Tableau XXVI).

Le cas 14 nous semble bien illustrer la difficulté du pronostic génétique en pareilles circonstances : l'anamnèse familiale montrait un torticolis congénital chez le père et une cardiopathie chez une cousine du père; le premier enfant de ce couple est né avec un cheiloschizis, une sténose pylorique et une dilatation du coeur droit (non malformé); il est

mort subitement à 4 mois. Un premier conseil génétique a été demandé par les parents trois ans plus tard : il était favorable à de nouvelles grossesses car seule la récurrence d'un cheiloschizis (5%) pouvait être redoutée.

Un deuxième enfant est né, en bonne santé, puis un troisième, l'année suivante, atteint d'un palatoschizis, d'une pentalogie de Fallot (cause de la mort à 2 semaines) et d'une ambiguïté des organes génitaux externes (caryotype 46XY).

Le deuxième conseil génétique donné alors aux parents fut défavorable : en effet, il y avait risque de récurrence d'un cheilopalatoschizis (10% après deux enfants atteints), d'une cardiopathie et d'une ambiguïté des organes génitaux.

Ces consultants ont néanmoins désiré avoir un quatrième enfant qui est né, après une conservation de grossesse, atteint d'une cardiopathie (CIA) et d'un retard psycho-moteur important.

L'anamnèse de cette famille, a posteriori, met en évidence un complexe malformatif présentant un risque de récurrence élevé et qui aurait justifié, s'il avait été connu plus tôt, un conseil plus réservé.

Dans deux cas, nous devons malheureusement regretter un *manque de prudence* dans la formulation du conseil génétique :

Le premier de ces deux couples (*cas 10*, Tableau XXVI) avait consulté après la naissance d'un enfant atteint d'un pseudohermaphrodisme masculin associé à des malformations crâniennes et cérébrales. Bien que l'hérédité de ce syndrome, autosomique récessif limité au sexe masculin (signifiant un risque de récurrence de 12,5%) ait été admise, il a semblé que ce cas resterait plutôt une manifestation sporadique et qu'une deuxième grossesse ne devait pas être déconseillée; un deuxième enfant, présentant le même tableau clinique est malheureusement venu confirmer le risque bien réel de récurrence de ce type de pseudohermaphrodisme malformatif.

L'histoire familiale du deuxième couple (*cas 6* du Tableau XXXI) aurait dû susciter également une attitude plus réservée : il s'agissait de cousins germains dont l'épouse, âgée de 43 ans, était enceinte au moment de la consultation. L'absence de tares récessives dans l'ascendance, et une amniocentèse qui devait exclure une trisomie 21 mais n'a malheureusement pas donné de résultats, ont été considérés comme des critères suffisants pour autoriser la poursuite de la grossesse; celle-ci s'est terminée par la naissance d'un garçon hydrocéphale. La consanguinité, bien que n'étant pas le seul facteur causal possible (toxoplasmose, forme liée au sexe) peut être soupçonnée avec une forte probabilité.

Cet exemple illustre en outre la nécessité, lors d'une amniocentèse, de déterminer, en plus du caryotype du fœtus, le taux des alpha-foeto-

protéines dans le liquide amniotique, de même que dans le sang de la mère ¹.

En ce qui concerne la récurrence de la même affection chez des couples qui avaient reçu un conseil génétique favorable à de nouvelles grossesses (*cas 1* du Tableau XXIV; *cas 6, 11, 12, 13* du Tableau XXVI; *cas 2, 3 et 4* du Tableau XXVIII), nous avons déjà relevé les raisons pour lesquelles un tel conseil avait pu être donné (voir p. 86).

C'est la gravité de l'affection qui joue ici un rôle important; cependant, aussi bien en présence d'une affection létale que d'une maladie peu handicapante, si la charge que constitue, pour les parents, la naissance d'un enfant atteint est d'apparence relativement légère, elle ne doit pas faire oublier la possibilité d'une récurrence de la même maladie, sous une forme viable ou très grave; le danger subsiste que l'affection ou la malformation (du tube neural par exemple), létale chez le premier enfant, ne le soit plus chez le deuxième.

Tel qu'il se présente au terme de cette étude, le bilan de l'activité du généticien peut lui paraître satisfaisant; à de très rares exceptions près, il a été de bon conseil; l'état de santé des enfants nés après la consultation a confirmé la justesse de son diagnostic. Un doute toutefois subsiste; en effet, pour 307 couples de consultants ², l'absence de descendance "post-conseil" rend impossible, si ce n'est par extrapolation, l'évaluation du conseil génétique qu'ils avaient reçu. Les enfants auxquels ils ont renoncé auraient-ils été atteints dans les mêmes proportions que l'anamnèse personnelle ou familiale pouvait le faire craindre ? Rien ne permet ni d'en douter ni de l'affirmer. De telles considérations n'ont de toute manière aucun intérêt pratique : dans les meilleurs cas, les consultants ont opéré leur choix librement, après avoir reçu l'avis d'un spécialiste compétent; ils ont opté pour la solution qui leur paraissait le mieux convenir à leur situation; dans les conditions les moins bonnes, les consultants sont venus chercher, auprès du généticien, une autorisation pour faire interrompre une grossesse "à haut risque" non désirée.

Que penser de l'aspect directif du conseil ? Les réponses des consultants démontrent que, dans la majorité des cas, ils ont été reconnaissants au généticien de les avoir conseillés et non pas seulement informés. Pour beaucoup, l'avis du spécialiste a été décisif; il a permis de "faire pencher

¹ Ce dosage, mis au point en 1972, s'est révélé un test très précieux pour déceler des malformations du tube neural (spina bifida, anencéphalie, hydrocéphalie) avec une grande probabilité.

² Selon le Tableau XXXV, les consultants qui ont renoncé à procréer sont les 267 couples qui ont suivi un conseil défavorable et les 40 couples qui n'ont pas tenu compte d'un avis favorable.

la balance". Jusqu'alors seuls face à leur problème, ces couples ont été soulagés de pouvoir les partager; ils n'ont pas ressenti le conseil comme une entrave à leur liberté mais plutôt comme une aide éclairée et nécessaire. Dans d'autres cas cependant, le conseil du généticien n'a pas suffi à supprimer les doutes et les craintes; ces consultants, qui avaient besoin de certitude, ont été déconcertés par un discours fondé essentiellement sur un langage probabiliste :

"...dans notre cas, à part quelques pourcentages approximatifs, nous n'avons rien appris d'important..."

"...comme le professeur n'a pas pu nous aider de manière efficace, nous nous somme fiés au hasard..."

Quelques réactions négatives ont également été observées :

"...il nous a été presque ordonné de ne plus songer à procréer..."

Une telle réponse illustre, par son agressivité, la culpabilité de consultants qui, n'ayant pas tenu compte de la mise en garde du généticien (risque de récurrence de 25%), ont eu trois enfants à la suite du conseil dont un était malheureusement atteint de l'affection redoutée (*arbre généalogique No 122*).

Une prise de position engagée de la part du généticien a donc été généralement bien reçue; elle était même parfois vivement attendue; les témoignages de gratitude pour l'aide apportée de même que les messages annonçant l'heureuse naissance d'un enfant bien portant en sont les signes.

Si la justesse du conseil génétique peut être mesurée par l'adéquation des anamnèses "post-conseil" au pronostic donné, ce sont l'aide apportée, la compassion, au sens étymologique, qui constituent bien plutôt une de ses valeurs essentielles; la consultation ayant pour but, comme toute prestation médicale, le bien de l'individu ou de sa famille, c'est avant tout par ce dialogue entre médecin et consultant qu'elle l'atteint; ce dialogue permettra d'aborder aussi bien des questions ayant trait à l'affection redoutée (prévention, diagnostic, pronostic, traitement) que des considérations relatives au choix futur (risque encouru, impact de la charge éventuelle sur la vie familiale, situation économique et aide sociale) et au désir profond des consultants de créer ou d'agrandir leur famille.

D. DESCRIPTION DE QUELQUES TRAVAUX ANALOGUES

I. Analyse

Les études rétrospectives portant sur les effets du conseil génétique sont encore peu nombreuses. La comparaison est rendue très difficile, souvent même impossible, en raison de la composition de l'échantillon utilisé, de la méthodologie et des buts visés.

Cinq travaux toutefois offrent des similitudes suffisantes, quant aux critères mentionnés ci-dessus, pour être comparés au nôtre; ce sont les travaux de *Carter* (1971), *Emery* (1973), *Dodinval* (1972), *Reynolds* (1973) et *Briard* (1977).

Comme nous, ces auteurs ont utilisé comme matériel d'étude les consultants d'un service de génétique, envoyés par un médecin traitant, par un spécialiste ou encore venus de leur propre initiative afin de demander un conseil génétique. Les motifs de consultation retenus varient d'une étude à l'autre, le plus fréquent étant le risque de récurrence d'une affection ou d'une malformation d'origine génétique certaine ou soupçonnée en raison de la présence d'un conjoint, d'un membre de la famille ou, surtout, d'un enfant du couple-consultant atteint de cette affection.

Les problèmes auxquels ces études tentent d'apporter une réponse sont essentiellement les suivants :

- le conseil génétique est-il bien compris par les consultants ?
- le conseil génétique a-t-il une influence sur le comportement des consultants ?
- enfin, le conseil génétique est-il fiable ?

Avant d'examiner les réponses apportées à ces questions par les auteurs sus-mentionnés, il est nécessaire de préciser en quelques mots les données principales de chacune de ces études.

Carter (1971) a étudié le comportement des couples qui, de leur propre initiative, ont demandé un conseil génétique concernant les risques de récurrence de malformations ou affections génétiques sérieuses; les problèmes de consanguinité simple de même que les unions projetées qui n'ont pas abouti à un mariage n'ont pas été retenus. Cette étude porte sur 558 couples vus entre 1965 et 1969, dont 455 ont pu être recontactés par lettre ou au cours d'une visite quelques années (3 à 10 ans) après le conseil génétique.

Le sujet atteint est essentiellement un enfant du couple-consultant; 48% des motifs de consultation concernent des atteintes du système nerveux central y compris retard mental et trisomie 21.

Pour 40% des consultants, le risque de récurrence évalué est élevé (supérieur à 10%); ce sont principalement des cas d'affections à hérédité mendélienne simple et quelques cas d'hérédité multifactorielle. Dans 60% des cas, le risque est légèrement supérieur à celui de la population générale (environ 5%) ou franchement nul.

Le matériel utilisé par *Emery* (1973) est partiellement comparable à celui de *Carter*. Dans la plupart des cas, les couples-consultants ont un enfant atteint d'une affection génétique sérieuse mais, contrairement aux patients de *Carter*, d'un niveau social et d'instruction supérieur à la moyenne, ceux d'*Emery* sont davantage représentatifs de la population générale. L'étude rétrospective porte sur 104 sujets; les affections-motifs de consultation ne sont pas précisées.

L'évaluation des risques est la suivante : 55% des consultants ont reçu un conseil basé sur un risque de récurrence élevé (plus de 10%) et 45% sur un risque moyen à faible (moins de 10%).

Le travail de *Dodinval* (1972), mis à part l'effectif très faible (301 cas dont 70 ont pu être recontactés par lettre 3 à 7 ans après le conseil), est davantage comparable au nôtre en ce qui concerne le matériel étudié : les consultants ont été envoyés par un médecin traitant ou un spécialiste avant tout pour un conseil génétique portant sur l'évaluation d'un risque de récurrence mais aussi pour des conseils pré-nuptiaux, ou liés à des problèmes de consanguinité (10% des cas). Le tiers des consultations concerne des affections et malformations du système nerveux central (non-compris la trisomie 21).

La proportion des risques faibles, 61%, est plus importante que dans les études antérieures; les conseils basés sur un risque supérieur à 10% ne représentent que 39% des cas.

L'étude de *Reynolds* (1973) avait pour but de mesurer l'impact du conseil génétique sur la population générale. Son matériel est constitué de 300 consultants issus de toutes les classes sociales et envoyés, dans 66% des cas, par un médecin. L'étude rétrospective a pu être menée, par visite, auprès de 101 consultants. Le motif principal de la consultation concerne également le risque de récurrence d'une affection génétique présente dans la famille, mais *Reynolds* observe que de nombreux consultants désirent être renseignés sur les causes et le traitement des affections.

La proportion des risques faibles est de 70% tandis que les risques élevés, sub-divisés en risque moyen (10 à 25%) et élevé (plus de 25%), ne concernent que 30% des consultants.

Le travail de *Briard* (1977), qui a repris, en l'augmentant, le matériel de *Kaplan* (1973), est celui qui présente le plus de points de comparaison avec le nôtre. Son étude porte sur 1271 consultants vus entre 1965 et 1974; l'étude rétrospective, par lettre, a été possible dans 766 cas et a été menée 2 à 11 ans après le conseil génétique. Les principaux motifs de consultation sont l'évaluation d'un risque de récurrence d'une affection ou malformation génétique présente chez un enfant (46%), un conjoint ou un autre membre de la famille (30%), l'évaluation d'un risque d'affections augmenté à cause de la parenté des conjoints (11%), les grossesses antérieures pathologiques (4%) et l'évaluation de risques tératogènes (7%).

Le quart des consultants a désiré s'informer avant le mariage, plus de la moitié après le mariage, mais avant de commencer une grossesse, et le reste (20%), alors que l'épouse était enceinte.

Les anomalies génétiques les plus répandues ont été observées avec des fréquences représentatives non pas de la pathologie héréditaire mais plutôt d'un mode de recrutement : 8,9% d'aberrations chromosomiques seulement mais 15,6% d'affections oculaires.

Le risque de récurrence estimé a été supérieur à 10% dans 40% des cas et inférieur à 10% dans 60% des cas.

Les conseils relatifs à un risque de consanguinité ont été donnés, dans près de 90% des cas, avant le mariage; la moitié de ces consultants était des fiancés cousins germains. Dans 18% des cas, l'union projetée a été déconseillée : le coefficient de consanguinité était supérieur à 1/16 ou des affections récessives étaient déjà présentes dans la famille.

Quels sont les résultats de ces différentes enquêtes et quelles conclusions en ont tirées leurs auteurs ?

Carter estime que les consultants ont bien compris et se sont souvenus correctement du risque exprimé, et ceci particulièrement lorsque les deux conjoints étaient présents au moment du conseil.

62,2% des consultants auxquels un risque élevé avait été formulé ont renoncé à avoir des (d'autres) enfants tandis que 22,5% de ceux pour lesquels le risque était faible ont pris la même décision.

Les naissances observées depuis le conseil génétique témoignent de la fiabilité de celui-ci puisque, sur 247 enfants nés chez les couples dont le risque de récurrence était faible, 5 (soit 2%) étaient à nouveau atteints de l'anomalie

redoutée, tandis que sur les 104 enfants issus des couples avec risque élevé, 18 (soit 17,3%) présentaient l'affection redoutée. De plus, 7 enfants sur 351 étaient atteints d'une affection différente de celle qui avait motivé la consultation; cette incidence (1,99%) correspond à celle de la population générale.

Carter constate avec une certaine surprise que le tiers des couples à "haut risque" ont choisi de courir ce risque; il souligne le rôle important que joue la nature de l'affection redoutée : en cas d'affections graves à survie prolongée (dystrophie musculaire, mucoviscidose, retard mental sévère), les couples à risque élevé ont presque tous renoncé, tandis qu'en présence d'affections létales ou à survie brève ou, au contraire, traitables ou peu handicapantes, les parents ont généralement désiré avoir d'autres enfants.

En conclusion, l'auteur précise les limites actuelles du conseil génétique : très efficace pour les affections dominantes (sauf en cas de mutations) et les aberrations chromosomiques (possibilité du diagnostic pré-natal), celui-ci se borne, présentement, pour les affections récessives, à permettre d'éviter la naissance d'un deuxième enfant atteint; son efficacité augmentera certainement lorsque la détection des hétérozygotes sera possible.

Emery observe que le conseil génétique a été très apprécié et généralement bien compris. Le risque a été sous-estimé dans 11 cas; il s'agirait, selon l'auteur, d'une interprétation volontairement faussée plutôt que d'un oubli.

Parmi les consultants mariés, 82% ont évité d'autres grossesses à cause d'un risque élevé et 46% en dépit d'un risque faible. Les enfants issus de ces couples confirment la justesse du pronostic puisque, dans la première situation (risque élevé), 3 enfants sur 14 (21,4%) étaient à nouveau atteints tandis que dans la deuxième situation (risque faible), 1 enfant sur 26 (4%) souffrait de l'affection.

Les motifs invoqués par les couples qui ont, malgré un risque élevé, envisagé d'autres grossesses, sont le fait de n'avoir aucun enfant vivant, la létalité de l'affection et l'incapacité d'adopter.

Pour *Emery* également, la nature de l'affection et son pronostic semblent plus importants, aux yeux des consultants, que le risque mathématique de récurrence. L'auteur note que, pour avoir la meilleure efficacité possible, le conseil génétique doit être donné à un moment optimum, c'est-à-dire après le premier choc émotionnel que provoque la naissance d'un enfant atteint; il insiste également sur la nécessité d'une bonne contraception pour les couples à "haut risque", ce qui permettrait d'éviter la survenue de grossesses non désirées et qui aplanirait des états de tension entre conjoints vivant dans l'anxiété d'engendrer un enfant

atteint, sur l'effort, que doit fournir le généticien, d'adaptation au niveau d'instruction des consultants; il estime enfin que la difficulté majeure, pour la formulation d'un conseil génétique efficace, réside dans le manque de connaissances biologiques et génétiques des consultants.

Les résultats de l'enquête de *Dodinval*, qui n'a pas cherché à tester la compréhension du conseil génétique, mais a décrit le comportement réel des consultants et, par là-même, l'efficacité du conseil sont très comparables, en ce qui concerne les pourcentages, à ceux des deux travaux précédemment décrits.

83% des consultants à risque élevé et 37% des consultants à risque faible ont renoncé à procréer.

Parmi les 8 enfants nés chez les couples à risque élevé, 2 (25%) étaient atteints tandis qu'un seul enfant, parmi les 37 issus des couples à risque faible (2,7%), montrait une récurrence de l'affection.

Selon l'auteur, ces résultats, bien que modestes, témoignent de l'influence du conseil génétique sur la fécondité des couples : celle-ci est nettement moindre chez les couples à "haut risque" que chez les autres; la fiabilité du pronostic génétique est également confirmée par l'état de santé des enfants nés à la suite du conseil.

Reynolds observe une bonne compréhension du conseil génétique en général, particulièrement lorsque les consultants étaient venus de leur propre initiative; il note une corrélation positive entre la compréhension et la classe sociale mais aucune corrélation entre la compréhension et l'importance du risque. D'autre part, il semble que l'information donnée au moment du conseil génétique soit d'une valeur telle qu'elle est gardée correctement en mémoire de nombreuses années après la consultation.

50% des consultants ont estimé le conseil utile et satisfaisant; ils disent avoir été influencés dans leur décision, qui fut, dans tous les cas, correcte.

43 couples (36 avec risque faible et 7 avec risque élevé) ont eu 49 enfants dont un, mort-né, était hydrocéphale; c'était le deuxième enfant atteint d'une malformation du SNC chez un couple dont le risque de récurrence avait été estimé faible.

Les raisons invoquées par les 7 couples "à risque" qui ont désiré un enfant soulignent à nouveau l'importance de la nature de l'affection.

En dépit des résultats fort satisfaisants que révèle son enquête, *Reynolds* discerne des limites évidentes à l'efficacité du conseil génétique; ce sont par exemple les cas dont l'étiologie est indéterminée et dans lesquels le généticien, incapable de répondre à l'attente des consul-

tants, détermine chez ceux-ci un sentiment d'insatisfaction d'autant plus grand qu'ils avaient placé dans les compétences du spécialiste des espoirs immodérés; c'est le sentiment que le conseil génétique est en fait un acte médical complexe où interviennent des composantes multiples, d'ordre personnel, familial, socio-économique, religieux, etc.; c'est enfin le langage du généticien, les termes probabilistes employés, qui peuvent être incompréhensibles pour certains consultants.

L'étude rétrospective de *Briard* avait pour but de tester l'efficacité du conseil génétique en précisant son influence sur le mariage, sur la procréation et sur l'état de santé des enfants nés à la suite de ce conseil.

72% des consultants ont répondu. Les résultats démontrent que la révélation d'un risque génétique ne dissuade pas les consultants de réaliser leurs projets de mariage aussi bien lorsqu'un des deux conjoints ou un membre de la famille est atteint que lorsqu'il s'agit d'un problème de consanguinité. C'est essentiellement la naissance d'un enfant atteint qui modifie le comportement des consultants :

lorsque le risque était supérieur à 10%, un tiers des consultants a eu un autre enfant après avoir eu un enfant atteint; en revanche, en présence d'un risque inférieur à 10%, deux tiers des consultants ont pris cette même décision.

L'état de santé des enfants nés après le conseil met en évidence la justesse de celui-ci : pour chaque classe de risque, soit plus de 10%, 1 à 9% et moins de 1%, il y a eu respectivement 25,2%, 6,4% et 0,6% d'enfants atteints de l'affection redoutée.

On enregistre également une fréquence relativement élevée, 4,4%, d'enfants atteints d'une affection autre que celle qui avait motivé la consultation.

La fréquence de malformations observées chez les enfants nés de couples apparentés est de 6,7% (5 enfants/75); toutefois, la consanguinité est apparemment responsable de la malformation que dans un cas (hydrocéphalie).

Les auteurs soulignent que la nature du handicap joue un rôle prépondérant dans la décision que prennent les consultants : c'est ainsi qu'ils observent que les couples auxquels un risque négligeable avait été signifié (par exemple, couples dont un enfant était trisomique 21) ont moins procréé que ceux dont le risque de récurrence se situait entre 1 et 9% (couples dont un enfant était atteint d'une malformation peu invalidante ou d'une affection traitable). Les couples qui n'avaient pas d'enfant vivant sont ceux qui ont procréé le plus tandis que ceux qui avaient déjà, avant le conseil des enfants (atteints ou en bonne santé) ont procréé le moins.

Les conclusions de *Briard* rejoignent les constatations de l'INED (Institut National d'Etudes Démographiques), à savoir que le choix du

conjoint échappe à toute pression sociale ou médicale et que la grande majorité des couples désire avoir au moins un enfant.

Quelques enquêtes rétrospectives, limitées à certaines affections génétiques, apportent des renseignements complémentaires intéressants sur la valeur et l'efficacité du conseil génétique.

Emery (1972), en limitant son étude à des familles dont un membre était atteint de dystrophie musculaire de Duchenne, a voulu tester la réaction et le comportement de couples confrontés à une maladie héréditaire évolutive sérieuse, pour laquelle il n'existe aucun traitement. Ce travail porte sur 53 cas; le risque estimé était supérieur à 10% pour 41 couples et inférieur à 10% pour les 12 autres.

Les résultats montrent que la plupart des consultants ont agi de manière responsable, en évitant de nouvelles grossesses lorsque le risque de récurrence était élevé et en prenant le risque lorsque celui-ci leur paraissait supportable.

Les auteurs soulignent la nécessité d'informer toutes les femmes d'une famille dans laquelle se trouve un sujet atteint; une telle pratique aurait sans doute permis d'éviter que quelques femmes viennent, enceintes, demander un conseil génétique.

Leonard (1972) a publié un travail portant sur 76 familles dont un enfant était atteint de trisomie 21, de mucoviscidose ou de phénylcétonurie. L'enquête rétrospective lui a permis de tester la compréhension du conseil génétique et de préciser la contribution au choix des consultants de différents facteurs tels que le risque mathématique (élevé pour la mucoviscidose et la phénylcétonurie, faible pour la trisomie 21) et le poids du fardeau que constitue l'affection (élevé pour la trisomie 21 et la mucoviscidose, faible pour la phénylcétonurie).

Les résultats montrent que la moitié des consultants seulement se sont souvenus correctement du conseil qu'ils avaient reçu; parmi les barrières qui font obstacle à une bonne compréhension, les auteurs mentionnent la religion, le choc émotionnel provoqué par la naissance d'un enfant atteint, l'inaptitude de certains consultants à comprendre un raisonnement probabiliste et le manque de connaissances en génétique et biologie humaine. Le manque de motivation personnelle (le conseil génétique n'était pas, dans cette étude, demandé par les consultants spontanément) n'est sans doute pas étranger à cet état de fait.

L'enseignement principal de cette étude est que la gravité de l'affection joue un rôle déterminant lors de la décision de procréer ou non.

Le travail de *McCrae* (1973) concerne 100 familles dans lesquelles un enfant souffre de mucoviscidose; l'auteur désire tester la compréhension du caractère héréditaire de l'affection, la réaction émotionnelle des consultants ainsi que décrire leur comportement réel après le conseil génétique.

Il ressort de cette enquête que les consultants ont généralement peu compris et mal retenu les explications reçues concernant la génétique de l'affection; cet échec semble avoir des causes d'ordre psychologique (anxiété, culpabilité, dépression) et, en outre, semble lié à un faible niveau d'instruction. 70% des parents n'ont pas désiré avoir d'autres enfants; cependant, un taux élevé (18/75) de grossesses non désirées a été observé, mettant en évidence un manque d'informations au sujet des pratiques anti-conceptionnelles.

Parmi les couples qui ont désiré procréer à la suite du conseil, 27 ont eu 26 enfants dont 7 étaient atteints de mucoviscidose (27%).

Enfin, l'étude de *Morris* (1976) portant sur 160 consultants dont un enfant, un des deux conjoints ou un autre membre de la famille était atteint d'une malformation du tube neural (principalement anencéphalie et spina bifida).

Le conseil a été donné de manière non directive; il a été jugé utile et efficace dans 80% des cas. Cependant, la plupart des consultants avouent que le conseil génétique n'a finalement joué qu'un rôle secondaire dans la décision. L'efficacité maximale du conseil semble, selon cet auteur, dépendre de plusieurs facteurs : laps de temps raisonnable (6 mois au minimum) entre la naissance d'un enfant atteint et la demande du conseil, visite de contrôle permettant de rassurer et de confirmer le conseil, présence des deux conjoints lors de la consultation. Les résultats concernant le comportement des consultants indiquent que certains ont pris des décisions inappropriées; toutefois, la situation a évolué rapidement depuis que le diagnostic pré-natal offre une sécurité importante, pour certaines grossesses à "haut risque", par le dosage du taux des alpha-foeto-protéines.

II. Essai de comparaison

De cette brève présentation des quelques travaux permettant des comparaisons avec le nôtre, il ressort avec évidence que celles-ci sont souvent difficiles, si ce n'est impossibles, à établir. Certaines observations toutefois semblent constantes, et ce sont celles-ci que nous allons tenter de préciser.

- Nous avons relevé, comme la plupart des auteurs (*Carter, Briard, Dodinval*), une *augmentation constante du nombre de demandes de conseils génétiques* au cours des dix dernières années; correspondant sans doute à une meilleure information et à un intérêt grandissant pour les affections héréditaires de la part du public en général et des familles concernées en particulier, cette évolution met en évidence le souci des couples d'engendrer avec la meilleure assurance une descendance saine, d'autant plus saine qu'elle est limitée en moyenne à deux ou trois enfants.
- Le *matériel étudié* peut varier considérablement d'une étude à l'autre; certains auteurs n'ont pratiqué aucune sélection : pour *Reynolds, Briard, Dodinval*, comme pour notre étude, c'est le fonctionnement d'un service de génétique dans son ensemble, l'efficacité et la fiabilité du conseil génétique qui sont analysés; d'autres auteurs ont opéré une sélection, soit médicale (*Emery* n'a retenu dans son travail que les couples présentant un risque de récurrence pour une affection génétique sérieuse), soit sociale (*Carter* a limité son enquête aux consultants qui, de leur propre initiative, avaient demandé un conseil génétique); enfin, nous avons décrit quatre travaux portant spécifiquement sur certaines affections génétiques.

Malgré les différences de recrutement, il semble que les différents *cas-index* ayant motivé la consultation soient représentés dans des proportions comparables : dans toutes ces enquêtes, c'est la présence d'un enfant atteint qui détermine le plus souvent la demande d'un conseil génétique; *Carter* et *Dodinval* ne mentionnent pas de chiffre mais indiquent qu'il en est ainsi dans la plupart des cas; *Briard* note une proportion de 46% tandis que, dans notre travail, ces consultations concernent 42,8% de l'ensemble. Quelques cas, selon *Carter* et *Dodinval*, sont dus à la présence d'un conjoint ou d'un autre membre de la famille atteint; ces antécédents personnels ou familiaux représentent chez *Briard* 30% et dans notre travail 37,3% de l'ensemble. Enfin, un autre motif de consultation important est constitué par les problèmes de consanguinité : ils forment 11,6% des conseils chez *Dodinval*, 2% chez *Reynolds*, 7,8% chez *Briard* et 5,3% dans notre étude. Ils sont exclus de l'analyse dans les deux autres études (*Carter* et *Emery*).

- Les *fréquences des différentes affections et malformations* parfois liées à des intérêts particuliers, révèlent la prédominance des atteintes du système nerveux central (y compris retard mental et trisomie 21), de l'oeil, du squelette et des polymalformations.

Briard et Dodinval relèvent l'importance des cas de malformations, respectivement 34 et 38% de l'ensemble.

Envisagées selon le mode héréditaire de leur transmission, les proportions relatives des diverses catégories révèlent des différences apparentes dues essentiellement au mode de recrutement et à des modes variés de classification.

- *L'estimation du risque de récurrence* révèle pratiquement dans tous les cas que la catégorie de risque supérieur à 10% est moins importante que celle des risques plus faibles. *Emery*, avec 55% de risque élevé, fait exception, mais cette situation est directement liée au mode de recrutement des consultants; dans ce travail en effet, seules les affections sérieuses ont été retenues.

Les pourcentages des deux catégories de risque dans les différentes enquêtes sont les suivants :

	<i>risque égal ou supérieur à 10%</i>	<i>risque inférieur à 10%</i>
Carter	40%	60%
Emery	55%	45%
Dodinval	39%	61%
Reynolds	28,5%	71,5%
Briard	40%	60%
Présent travail	47,4%	52,6%

- *La décision des consultants, leur comportement et l'état de santé des enfants nés à la suite du conseil génétique*, déterminant l'influence et la fiabilité du conseil sont présentés au Tableau XLII.

Les résultats des différentes études mentionnées font état du choix des consultants en fonction du risque qui leur avait été signalé. En ce qui nous concerne, nous avons pensé qu'il était préférable de formuler nos résultats, non pas seulement en fonction de l'évaluation du risque mais plutôt en tenant compte de l'avis, favorable ou non à la procréation, qui se dégageait de l'ensemble des éléments considérés; en effet, le conseil génétique avait été donné en tenant compte de divers facteurs pouvant moduler le risque de récurrence, facteurs tels que la gravité de l'affection, les possibilités de traitement symptomatiques ou préventifs, la composition de la famille, l'état de santé et l'âge de la conjointe, la situation socio-économique, etc.

TABLEAU XLII :

*Décision des consultants et état de santé
des enfants nés après le conseil génétique*

Décision des consultants	ont renoncé à procréer		ont désiré procréer		nombre d'enfants atteints / nombre d'enfants nés après le conseil	
	≥ 10 %	< 10 %	≥ 10 %	< 10 %	≥ 10 %	< 10 %
Risque de récurrence						
Auteurs :						
Carter y compris femmes enceintes	62 %	23 %	38 %	77 %	$\frac{18}{104}$ soit 17,3 %	$\frac{5}{247}$ soit 2 %
Emery	84 %	46 %	16 %	54 %	$\frac{3}{14}$ soit 21,4 %	$\frac{1}{26}$ soit 3,8 %
Dodinval	83 %	37 %	17 %	63 %	$\frac{2}{8}$ soit 25 %	$\frac{1}{37}$ soit 2,7 %
Briard couples avec enfants atteints couples avec antécédents personnels ou familiaux	62,5 %	37,9 %	35,7 %	62,1 %	$\frac{30}{119}$ soit 25,2 %	$\frac{8}{271}$ soit 2,9 %
présent travail	a)	b)	c)	d)		
couples avec antécédents personnels ou familiaux	79,3 %	15,1 %	20,7 %	84,9 %	$\frac{14}{65}$ soit 21,5 %	$\frac{9}{233}$ soit 3,86 %
ensemble des consultants	80,2 %	13,3 %	19,8 %	86,7 %		

- a) ont suivi un conseil génétique défavorable
 b) n'ont pas suivi un conseil génétique favorable
 c) n'ont pas suivi un conseil génétique défavorable
 d) ont suivi un conseil génétique favorable.

Un conseil génétique défavorable a résulté de la grande majorité des cas pour lesquels un risque supérieur à 10% avait été établi; il a pu également être formulé lorsque le risque était inférieur à 10% mais que l'affection ou la malformation redoutée constituait une charge très lourde pour les parents, que d'autres facteurs (par exemple l'âge maternel) incitaient le généticien à mettre en garde le couple contre une nouvelle grossesse.

Inversément, un conseil génétique favorable et encourageant, bien que très fréquemment lié à un risque de récurrence faible, inférieur à 10%, a pu être donné lorsque le risque était important mais que la charge liée à l'affection était soit peu importante, soit de courte durée.

Si la comparaison entre nos résultats et ceux des travaux analogues resté possible, notre approche, sensiblement différente, explique sans doute pourquoi nos pourcentages sont relativement "meilleurs", c'est-à-dire révélateurs d'une plus grande efficacité du conseil. Rappelons égale-

ment que seuls ont été pris en considération dans cette évaluation les consultants chez lesquels une influence du conseil génétique a pu être observée soit concrètement (naissance, mariage) soit en fonction de leurs projets.

Parmi les consultants qui ont reçu un avis défavorable, un sur cinq a choisi de courir le risque tandis que quatre sur cinq ont préféré renoncer soit au mariage projeté soit surtout à de futures naissances.

Dans les travaux de *Briard* et de *Carter*, ce sont près de deux consultants sur cinq qui n'ont pas tenu compte d'un avis négatif; l'étude de *Dodinval*, limitée à 70 cas et celle d'*Emery* portant sur des affections génétiques sérieuses montrent des résultats proches des nôtres.

Ce sont en revanche plus de quatre consultants sur cinq, dans notre enquête, qui ont agi conformément au conseil positif qu'ils avaient reçu; cette proportion réjouissante est la plus élevée parmi les travaux comparables.

Le conseil génétique semble avoir davantage d'influence pour encourager que pour dissuader les couples dans leurs projets de procréation. Cette différence (respectivement 86,7% et 80,2% des cas) n'est pas surprenante; en effet, on peut admettre que la volonté de fonder ou d'agrandir la famille est très grande pour la majorité des consultants; de plus, l'âge moyen des consultantes, 29,1 ans, indique que la plupart des couples appartiennent à la classe d'âge correspondant à la période de reproduction.

- L'état de santé des enfants nés à la suite du conseil génétique révèle, dans notre enquête comme dans les autres travaux, la justesse du conseil donné; les observations confirment, dans tous les cas, les prévisions.

Un aspect important du conseil génétique, relevé par *Carter* et *Briard* et observé également dans notre étude, est constitué par la naissance d'enfants atteints d'une affection différente de celle qui avait motivé la consultation.

Carter estime que la fréquence de tels événements (7 enfants sur 351 dans sa série, soit 1,99%) est comparable à celle de la population générale. *Briard* en revanche observe une fréquence nettement plus élevée (17 enfants sur 390, soit 4,4%). Dans notre échantillon également, cette fréquence est supérieure à celle de la population puisque, sur 298 enfants issus de familles ayant des antécédents d'affections génétiques, 14 enfants, soit 4,7% étaient atteints d'une affection autre que celle qui avait motivé la consultation.

Les anomalies non prévisibles observées dans ces trois travaux sont de nature comparable; ce sont essentiellement les malformations congénitales les plus fréquentes dans la population générale : cardiopathies, fente labiale et palatine, luxation congénitale de la hanche, malformations du tube neural et trisomie 21.

L'occurrence de tels événements met en évidence la difficulté du conseil génétique; apparemment efficace en ce qui concerne la formulation d'un conseil basé sur l'estimation d'un risque de récurrence pour une affection connue, présente dans la famille des consultants, celui-ci est incapable de prévoir l'apparition d'affections ou malformations autres. C'est le devoir du généticien, comme le souligne *Briard*, d'exposer clairement aux consultants les limites de ses compétences.

E. CONCLUSION

Au terme de ce travail, il n'est peut-être pas inutile d'en rappeler les motivations et les buts. La consultation de génétique a été instaurée à Genève il y a plus de vingt ans; son développement continu au cours des ans témoigne de sa raison d'être et de son utilité indéniable pour une proportion toujours croissante de la population; jusqu'à fin 1974, près de 1000 couples ou futurs couples ont été informés sur les risques qu'ils couraient d'engendrer des enfants atteints d'une anomalie de nature héréditaire ou d'une embryopathie consécutive à des événements considérés comme tératogènes et vécus, généralement, en début de grossesse (exposition à des rayons X, maladie, prise de médicaments).

Quelques consultants nous ont spontanément annoncé, quelques années après la consultation, la naissance de leurs enfants; pour la plupart d'entre eux cependant, nous sommes restés sans nouvelles et nous n'avons donc pas pu vérifier l'efficacité et la fiabilité du conseil qu'ils avaient reçu.

Les motivations de cette étude rétrospective ont donc été d'abord de préciser la composition de la population qui a fait usage de ce service — et qui ne représente certainement pas toute la population qui aurait dû en bénéficier. Qui vient consulter ? Pour quelles raisons ? A quel moment de la vie du couple vient-on s'informer ? Quelles affections ou quels événements suscitent avant tout une telle démarche ?

Ensuite, nous désirions autant que possible connaître les conséquences de la consultation dans la vie familiale ultérieure des consultants. Ont-ils eu d'autres enfants ? En bonne santé ? Ont-ils vécu d'autres événements, ou pris d'autres décisions (fausse couche, interruption de grossesse, stérilisation, adoption, renonciation au mariage projeté, à la descendance envisagée) ?

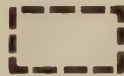
Cette curiosité, somme toute légitime, du généticien, de connaître l'effet, la portée de son intervention — bien que celle-ci ne soit qu'un des éléments intervenant dans la décision des consultants — n'a toutefois de sens que si elle débouche sur une analyse critique de son travail. C'est dans ce dessein que nous avons tenté de déterminer l'efficacité et la fiabilité du conseil génétique. Pour autant qu'ils permettent de la tester, nos résultats nous ont permis de conclure à une fiabilité très satisfaisante du conseil génétique tel qu'il a été donné aux consultants de l'Institut de Génétique de Genève; les pronostics se sont révélés statistiquement exacts; nous avons été cependant troublée par la survenue, avec une

fréquence supérieure à celle de la population générale, d'enfants nés après le conseil génétique et atteints d'affections et de malformations imprévisibles, et cela surtout chez les couples qui avaient pu être rassurés. L'efficacité de la consultation, en revanche, n'a pas été constante; très faible pour les conseils demandés avant le mariage, et cela quel qu'ait été le motif de la consultation, très faible aussi pour les conseils motivés par un risque de consanguinité (pour ces situations, la nature du conseil, favorable ou non, n'a pas eu d'effet sur les taux de mariage et de procréation), l'impact du conseil a été important dans toutes les autres situations : les consultants qui avaient reçu un conseil favorable ont choisi de procréer beaucoup plus souvent que ceux qui avaient reçu un conseil défavorable; une baisse de la fécondité des couples "à risque" a été observée dans la plupart des cas. Deux facteurs susceptibles d'avoir pu influencer la décision des consultants, la gravité de l'affection redoutée d'une part, la composition de la famille d'autre part, semblent effectivement avoir joué un rôle : les couples dont l'enfant atteint faisant l'objet de la consultation était décédé à la naissance ou peu après et ceux qui n'avaient encore aucun enfant bien portant ont choisi plus fréquemment de procréer que ceux qui avaient à charge un enfant malade ou malformé, ou qui avaient déjà un ou plusieurs enfants en bonne santé. Cette observation ne concerne, pour le deuxième facteur, que les couples qui avaient reçu un conseil défavorable.

Bien que peu nombreuses, et malgré de sérieuses réserves quant aux possibilités de comparaison, les enquêtes similaires entreprises par d'autres auteurs témoignent avec une bonne concordance de l'efficacité et de la fiabilité de la consultation génétique. Les études futures qui ne manqueront pas de paraître sur ce sujet dans les prochaines années sont attendues avec intérêt. Leur confrontation permettra assurément de préciser la nature et d'améliorer la qualité de cet acte médical particulièrement actuel.

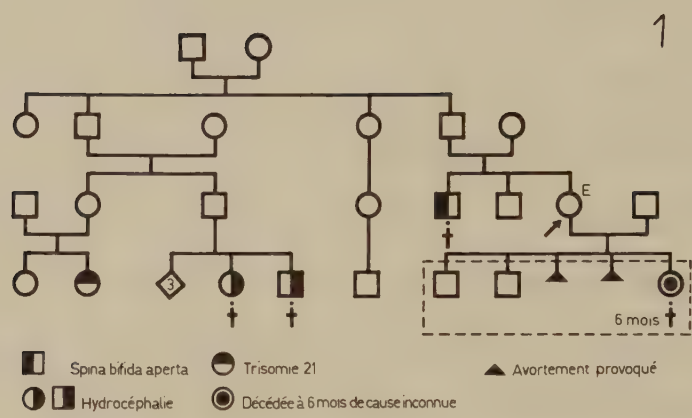
ANNEXE

Arbres généalogiques illustrant les conseils génétiques les plus intéressants

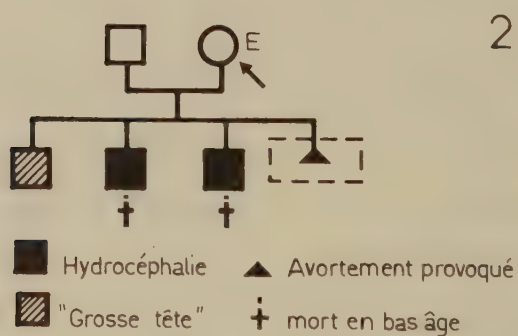
	Avortement provoqué		
	Fausse couche spontanée		
	Mort-né		
	Mort en bas âge		
E	Enceinte au moment du conseil génétique		
CG	Conseil génétique		
	Probant (e) = Consultant (e)		
	Sexe masculin		2 garçons
	Sexe féminin		2 filles
	Sexe indéterminé		2 enfants
	Mariage		
	Union illégitime		Le rectangle entoure la réponse des consultants
	Mariage consanguin		
	Mariage projeté		

Remarques : - âge des consultants = âge au moment du conseil génétique
 - les réponses de consultants non symbolisées dans un rectangle sont mentionnées en-dessous des symboles.

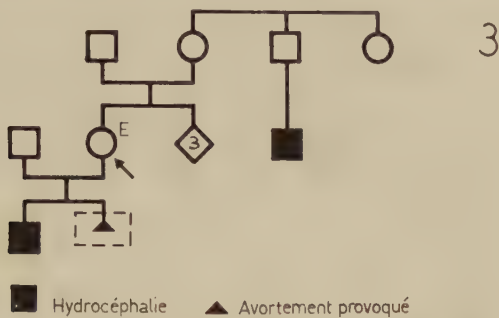
Figure 8 : Symboles généraux utilisés dans la description des arbres généalogiques.



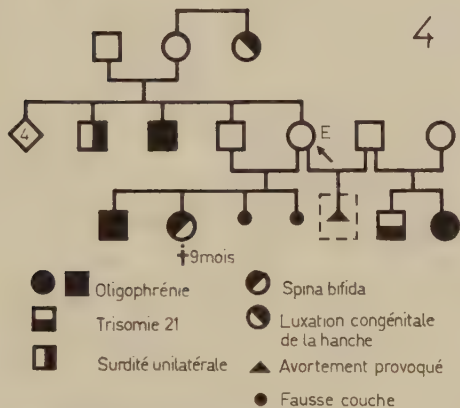
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE SCH.



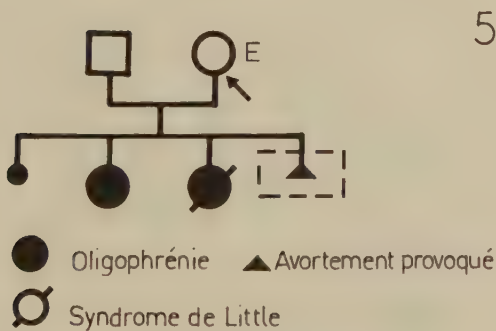
ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE R.L.



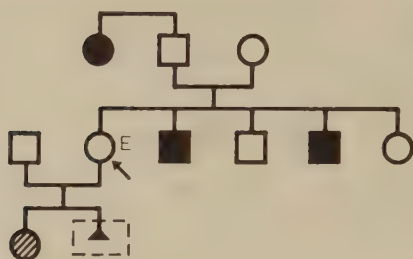
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE K.



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE B.



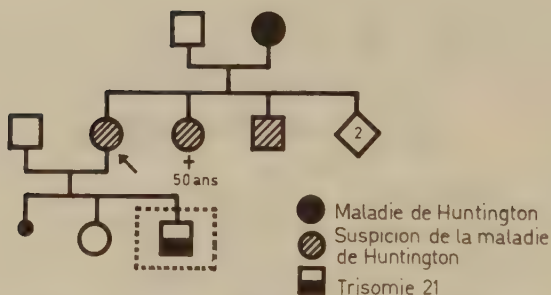
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE V.



6

- Débilité mentale ▲ Avortement provoqué
 ● "Nervosité"

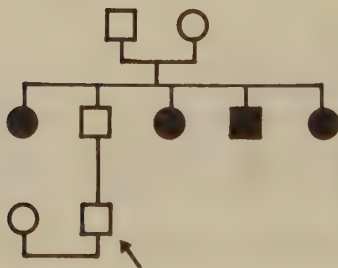
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE
LA FAMILLE D.



7

- Maladie de Huntington
 ● Suspicion de la maladie de Huntington
 ■ Trisomie 21

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE S.

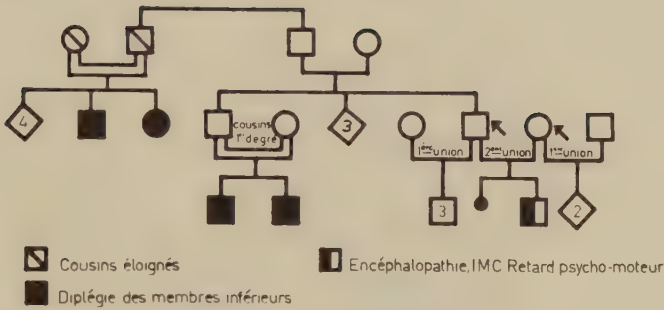


8

- ● Ataxie de Friedreich
 Réponse : pas encore d'enfants

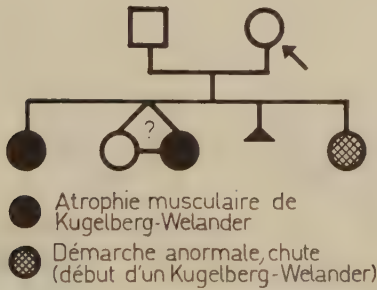
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA
FAMILLE D.

9



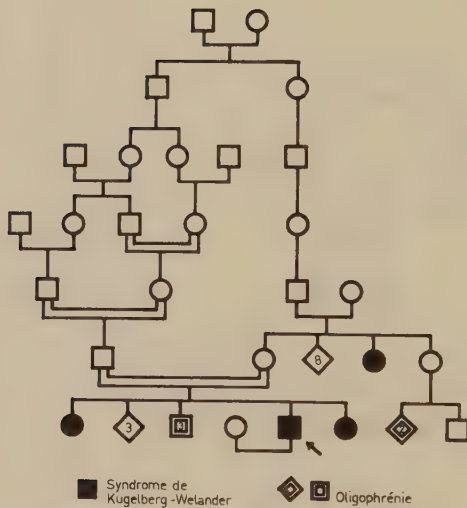
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE M.

10

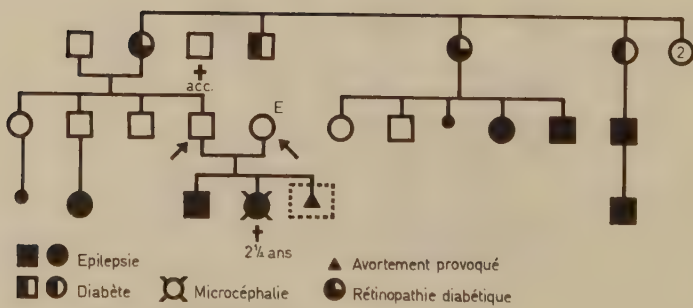


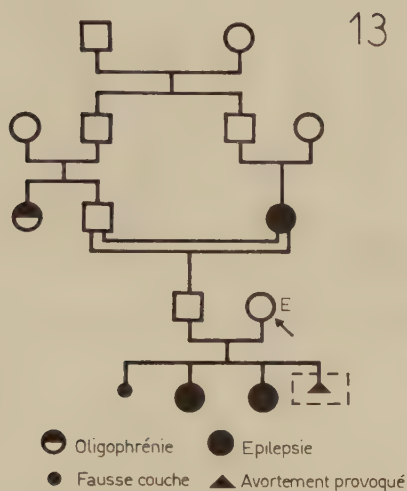
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE E.

11



12

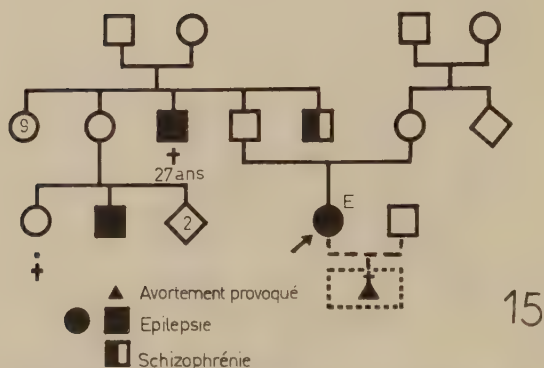




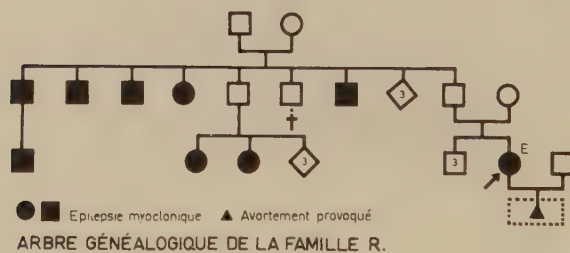
ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE CH.



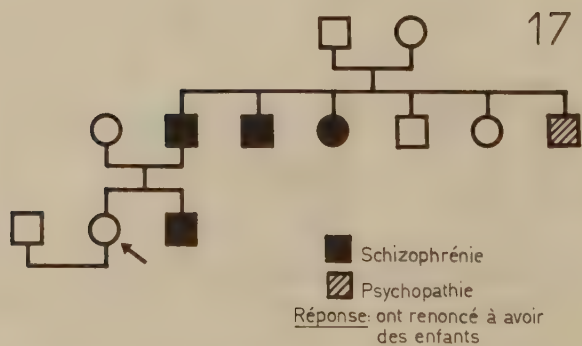
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA
FAMILLE A



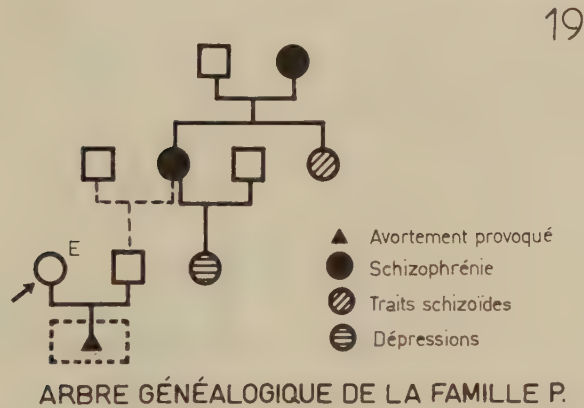
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE M.



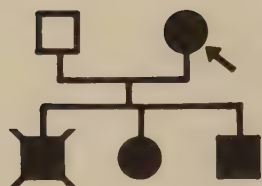
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE R.



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE F.



21



Corectopie



Syndrome de Marfan

Réponse: pas d'autre enfant

ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE H.



Myopie



Ectopie bilatérale congénitale du cristallin, arachnodactylie

Interruption de grossesse :
foetus avec ectopie bilatérale
du cristallin

Cataracte congénitale



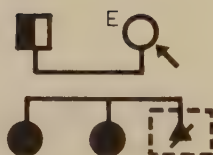
Microphthalmie



Avortement provoqué

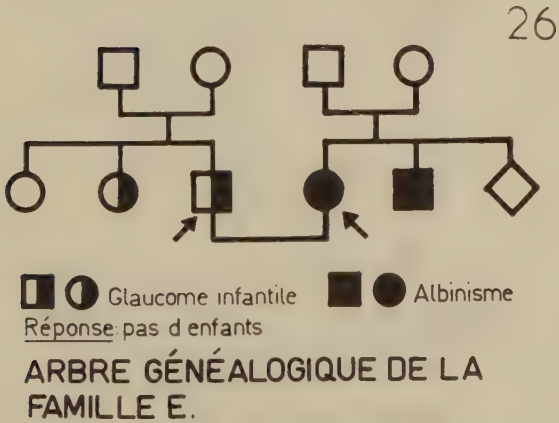
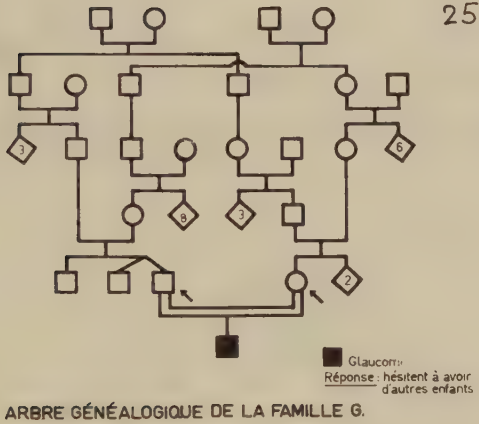
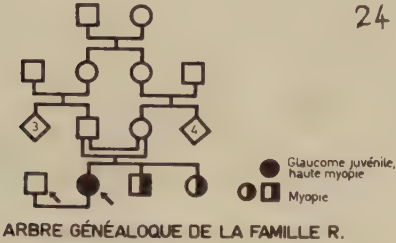
ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE H.

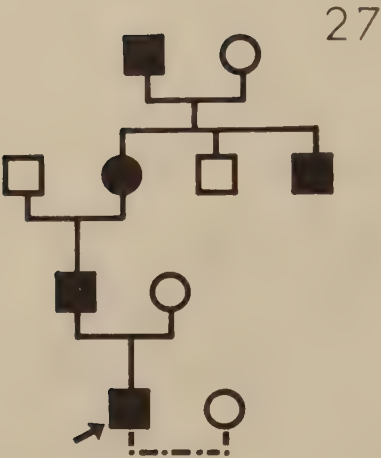
22



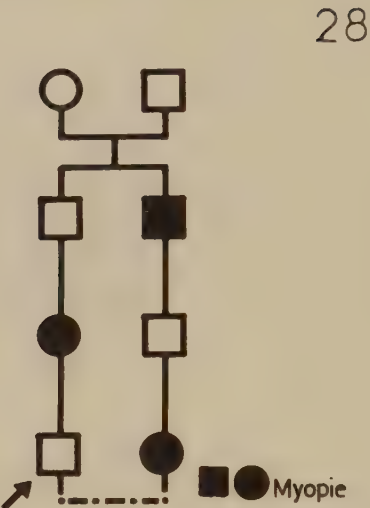
ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE D.

23

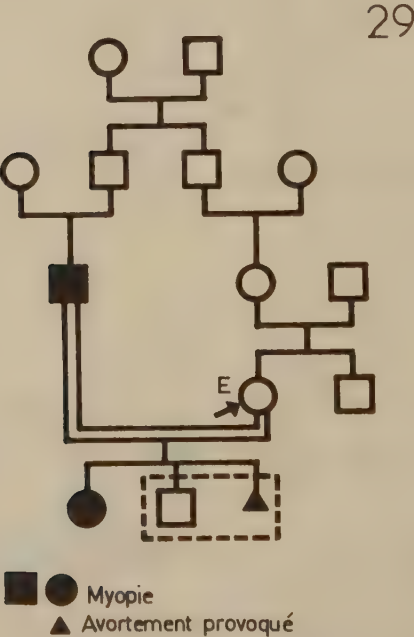




ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE U.

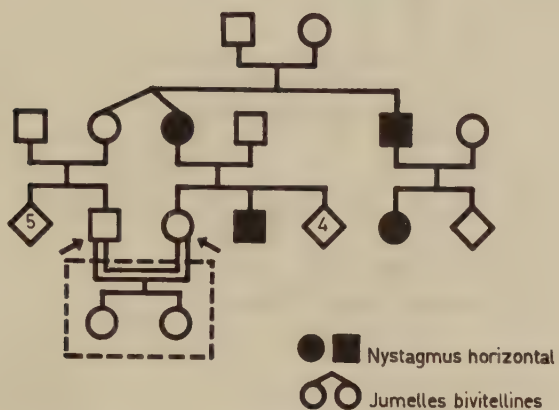


ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE C.



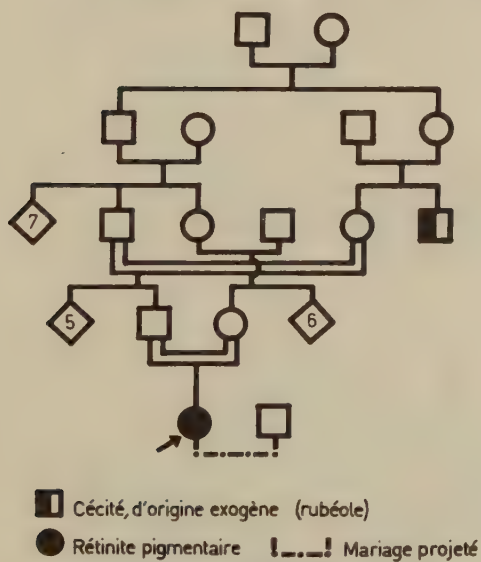
ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE G.

30



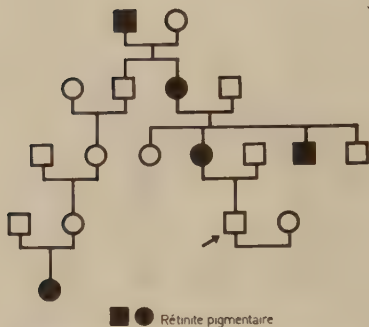
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE M.O.

31



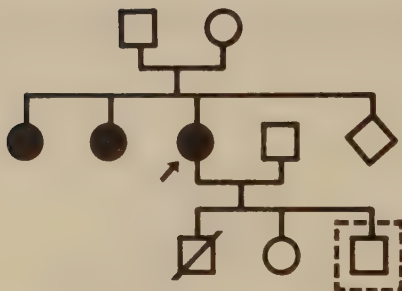
ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE L.M.

32



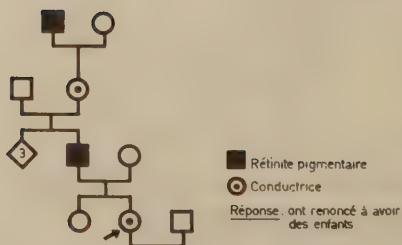
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE D.

33



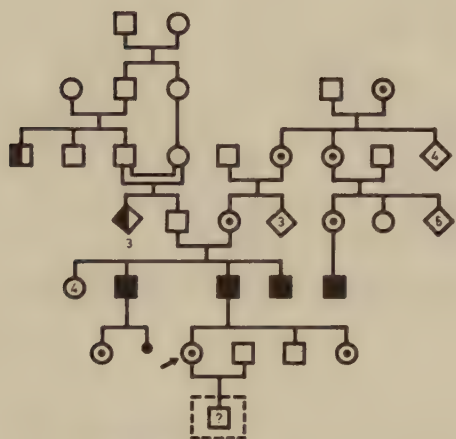
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE K.

34



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE E.

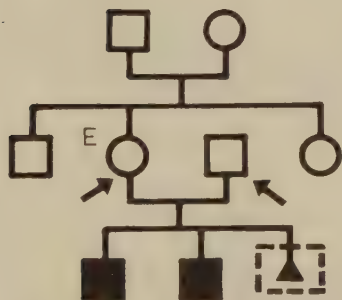
35



- Fausse couche spontanée
- ◆ 1 Ataxie cérébelleuse
- Choroidéramie
- ⊙ Porteuse du gène de la choroidéramie
- 2 Etat de santé inconnu

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE G.

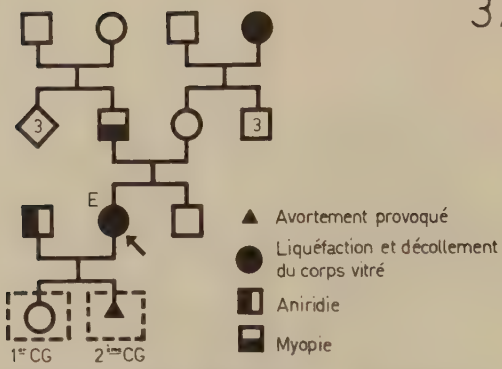
36



- Dégénérescence maculaire bilatérale
▲ Avortement provoqué

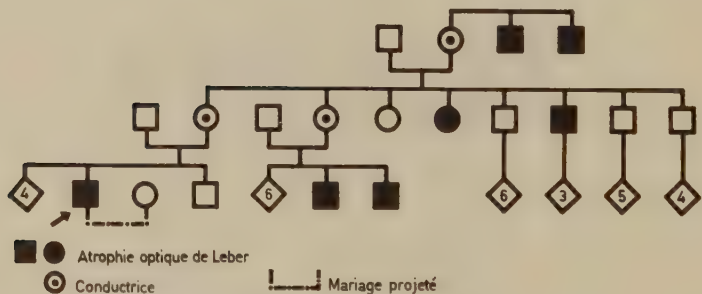
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE G.

37



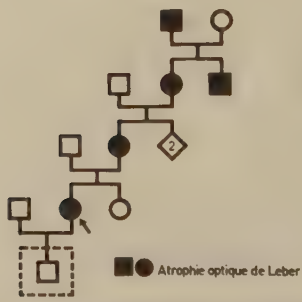
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE R.

38



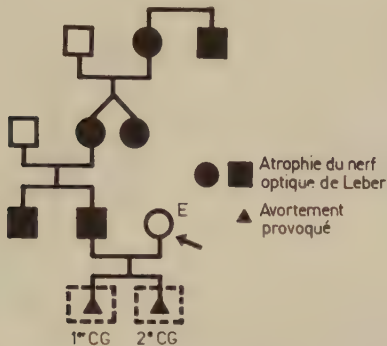
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE M.

39



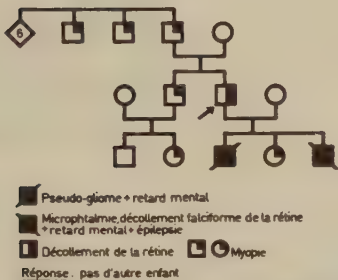
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE F.

40



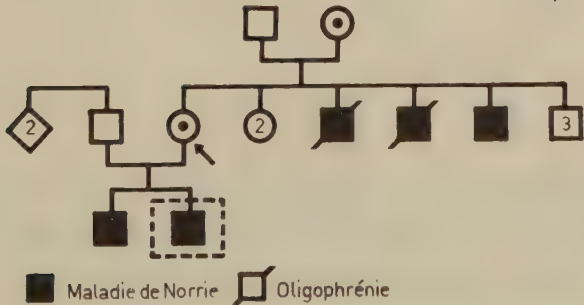
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA
FAMILLE M.

41

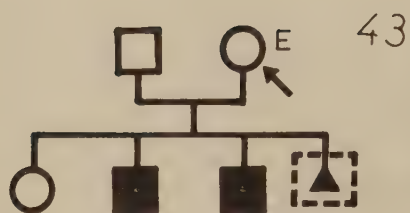


ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE N.

42



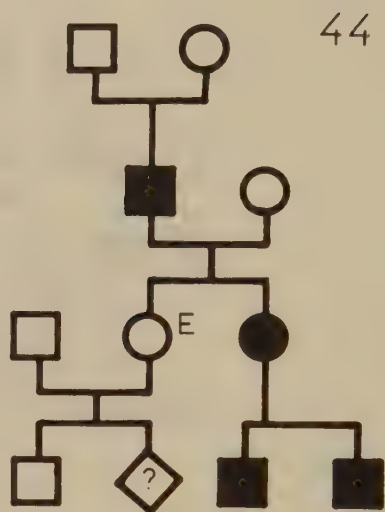
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE P.



■ Maladie de Norrie
(pseudo-gliome)

▲ Avortement provoqué

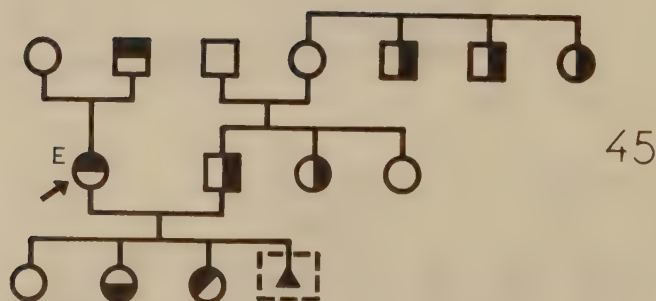
ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE P.



● ■ Cataracte congénitale

◇ ? Grossesse en cours

ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE P.



■ ● Cataracte

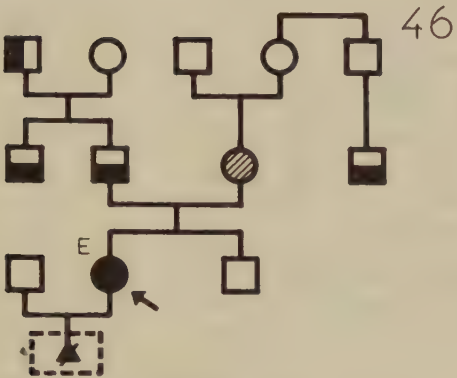
● Asthme

▲ Avortement provoqué

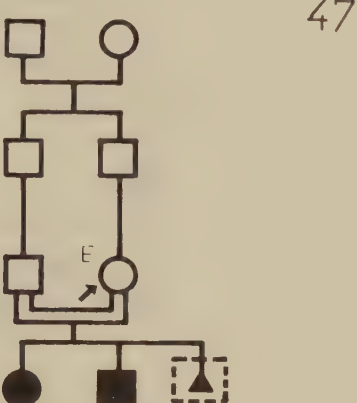
■ ● Calvitie juvénile

● Luxation congénitale des hanches

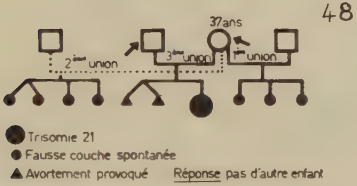
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE B.



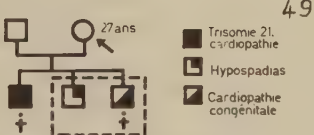
- Cataracte congénitale bilatérale
 - ◐ Cataracte congénitale unilatérale
 - Myopie ■ Décollement de la rétine
 - ▲ Interruption de grossesse :
foetus avec cataracte congénitale bilatérale
- ARBRE DE LA FAMILLE R.



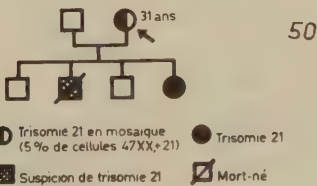
- ▲ Avortement provoqué
 - ■ Cataracte congénitale
- ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE C.



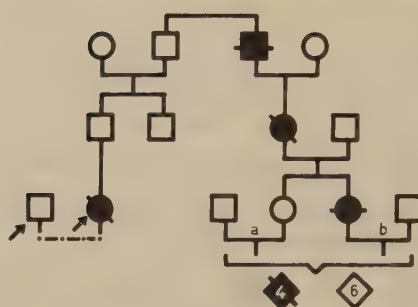
- Trisomie 21
 - Fausse couche spontanée
 - ▲ Avortement provoqué Réponse pas d'autre enfant
- ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA
FAMILLE D.T.



- Trisomie 21, cardiopathie
 - ◐ Hypospadias
 - ◑ Cardiopathie congénitale
- ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA
FAMILLE R.



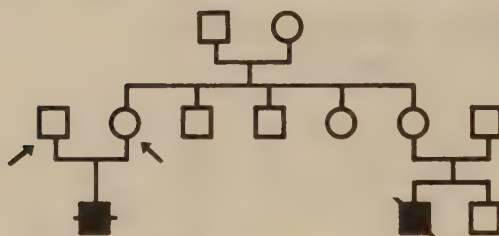
- Trisomie 21 en mosaïque (5% de cellules 47XX,+21)
 - Trisomie 21
 - Suspicion de trisomie 21
 - ◑ Mort-né
- ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA
FAMILLE Y.



57

- ● Ectromélie (absence d'un bras)
 ◆ ● Ectrodactylie (absence d'un doigt à chaque main)
! Mariage projeté
 Note explicative les couples a et b ont eu 10 enfants:
 4 sont atteints et 6 sont normaux

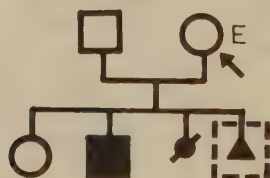
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE B.



58

- Main droite malformée, en pince de homard
 ■ Malformation des extrémités: absence d'une phalange à la main droite, absence des 2 gros orteils; brachydactylie; pieds équino-varus
 Réponse: renoncent à avoir d'autres enfants

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE G.

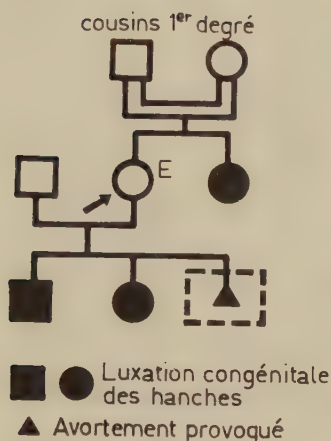


59

- Ectromélie droite
 ectrodactylie gauche
 (3 doigts)
 ● Fausse couche spontanée:
 fœtus avec amélie droite
 ▲ Avortement provoqué

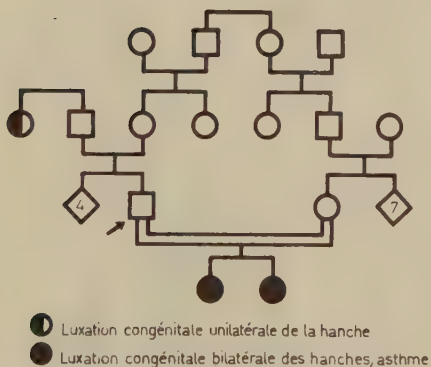
ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE O.

60



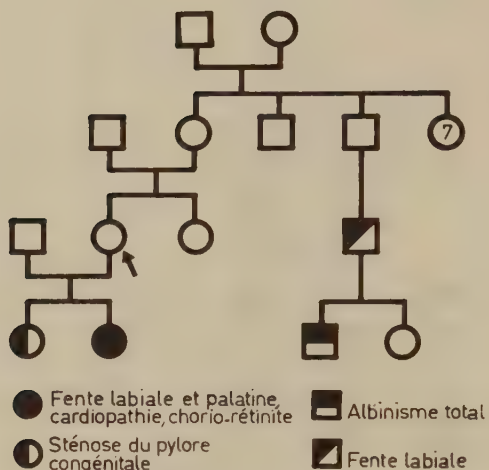
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE R.

61



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE R.

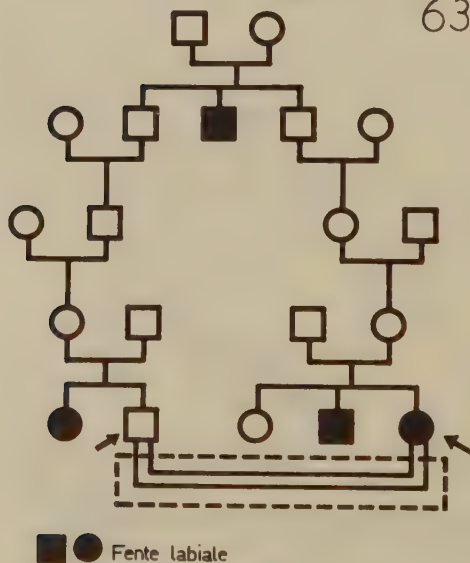
62



Réponse: pas d'autre enfant

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE A.

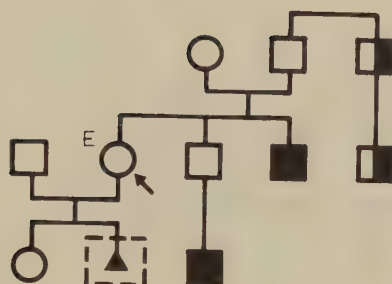
63



Réponse: se sont mariés, ont décidé de n'avoir que 2 enfants

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE B.

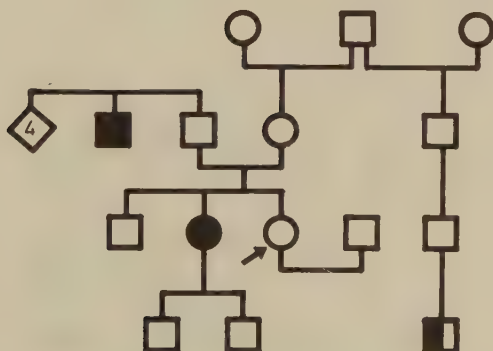
64



■ Fente labiale □ Pied-bot

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE
LA FAMILLE M.

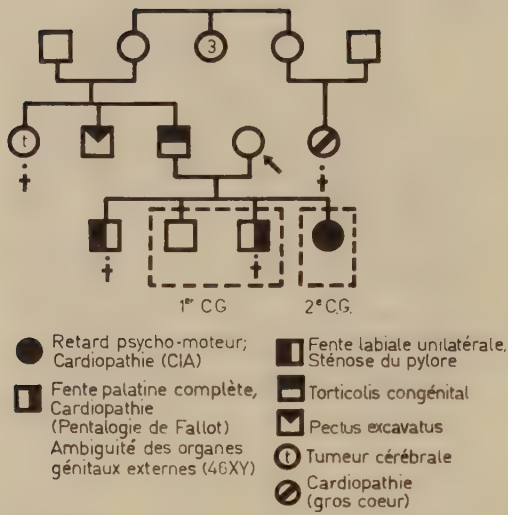
65



● ■ Fente labiale et palatine
■ Fente labiale

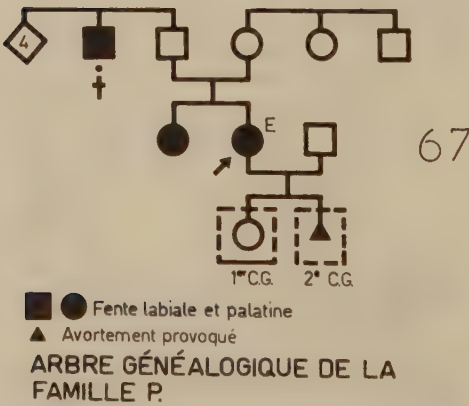
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA
FAMILLE P.

66

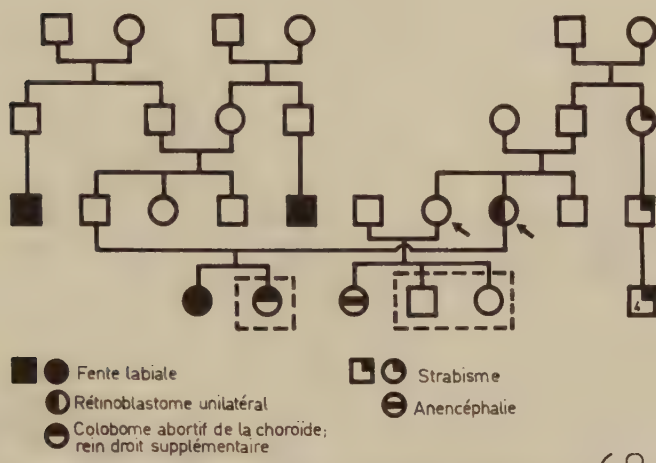


ARBRE GÉNÉALOGIE DE LA FAMILLE B.

67

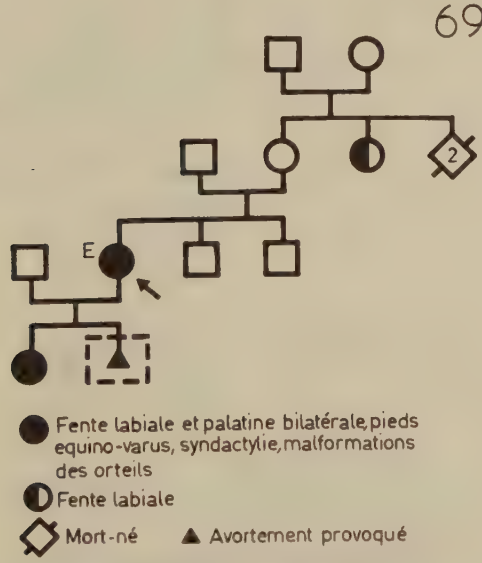


ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE P.



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE W. et P.

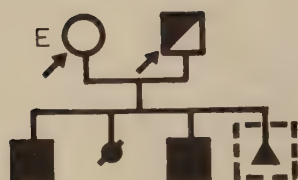
68



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE K.

69

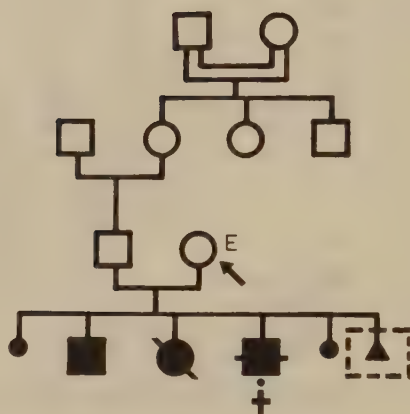
70



- Pied-bot bilatéral
- ▣ Os supplémentaire aux 2 métatarsiens
- Fausse couche spontanée: fœtus malformé
- ▲ Avortement provoqué

ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE B.

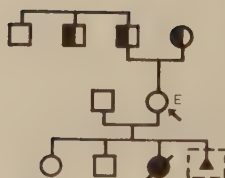
71



- Agénésie du sacrum
- Ag. sac+troubles de la marche
- Ag. sac+pieds bots+paraplégie totale; décédé à 4 mois
- Fausse couche spontanée
- ▲ Avortement provoqué

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA
FAMILLE L.

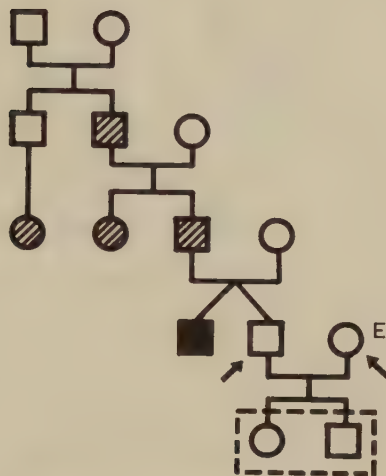
72



- ■ Surdi-mutité
- Pieds-bots, prématuré de 6 1/2 mois, mort-né
- ▲ Avortement provoqué

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE S.

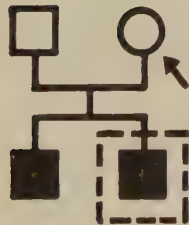
73



- Chondrodystrophie
- ▨ ● Forme abortive de chondrodystrophie

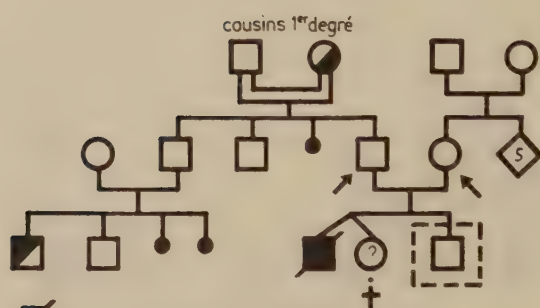
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE R.

74



- Hypochondroplasie, atrophie du nerf optique, surdité congénitale

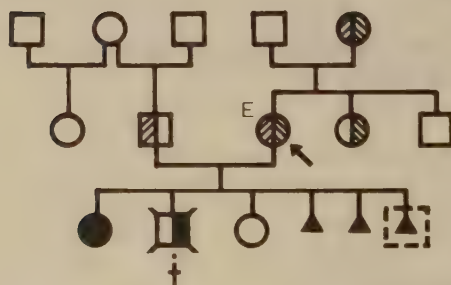
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE R.



75

- Ostéogenèse imperfecta congenita, mort-né
 ● Sclérotiques bleues ■ Fragilité osseuse
 ? Décédée à 2 jours de cause inconnue
 ● Fausse couche spontanée

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE G.

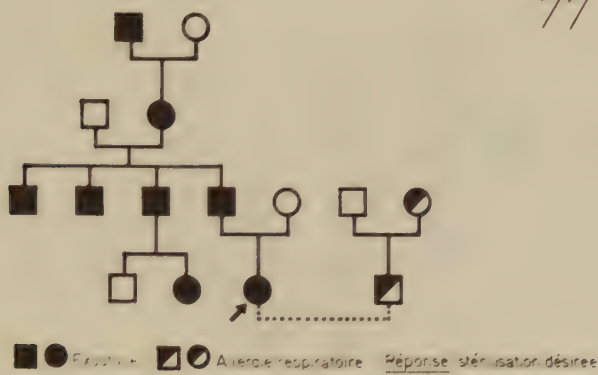


76

- Thrombasthénie de Glanzmann
 ■ ● Forme frustée de thrombasthénie de Glanzmann
 ■ ● Ostéogenèse imperfecta
 ● Sclérotiques bleues
 ■ ● Enfant mort à 10 jours d'hémorragie cérébrale
 ▲ Avortement provoqué

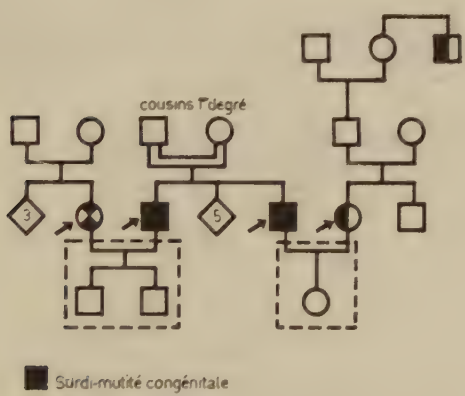
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE
LA FAMILLE J.

77



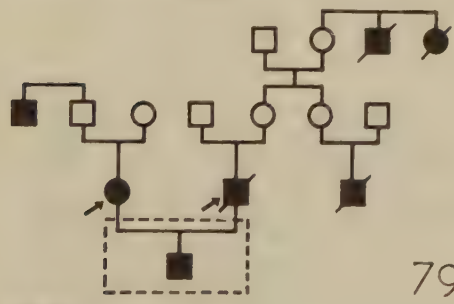
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE D.

78



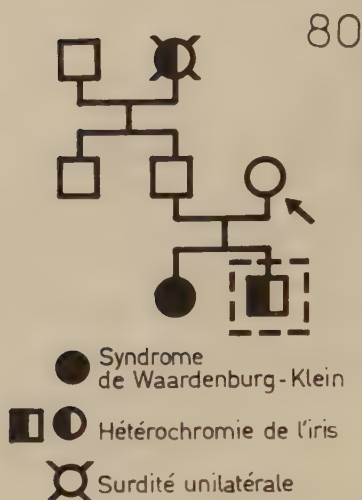
- Surdi-mutité congénitale
- ● Surdi-mutité dominante
- Surdi-mutité acquise

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE R.



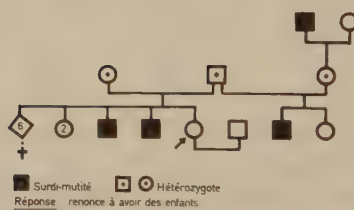
- ● Surdité de l'oreille interne
- ● Surdité dominante

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE M.



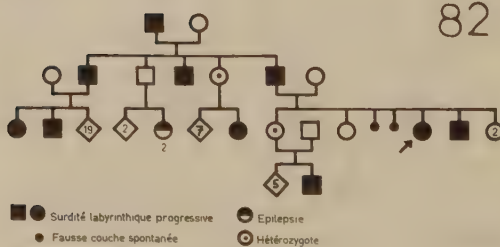
ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE M.

81

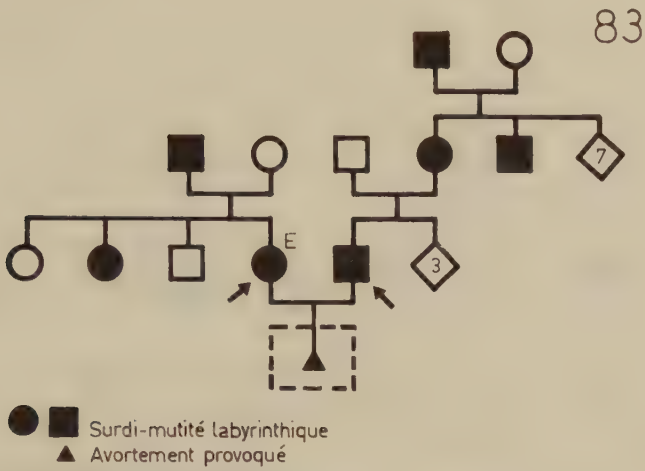


ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE B.

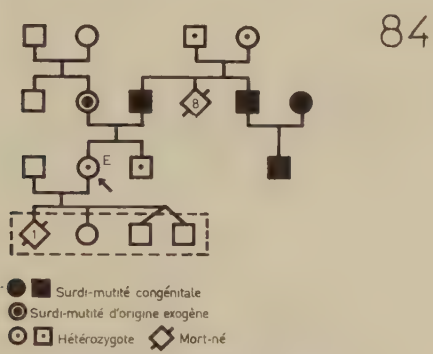
82



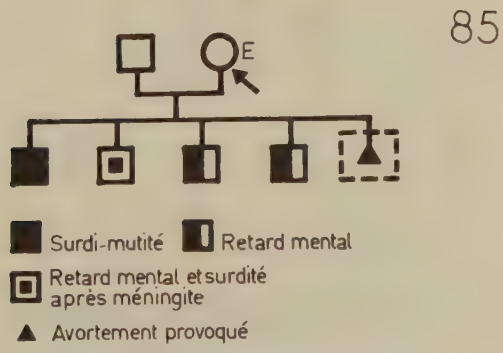
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE H.



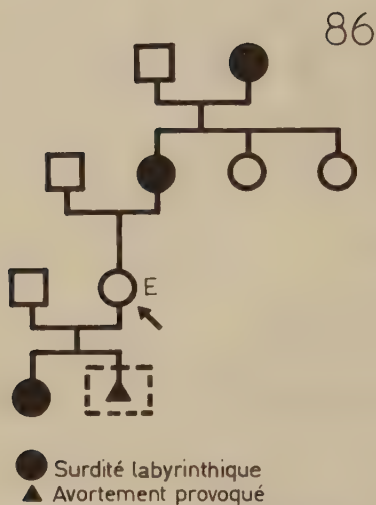
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE H.



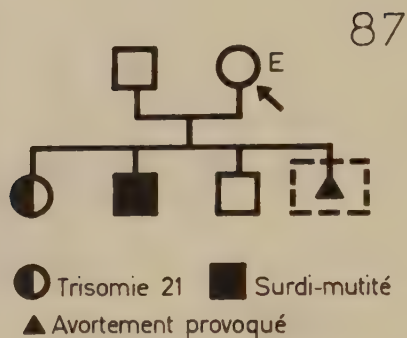
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE S.



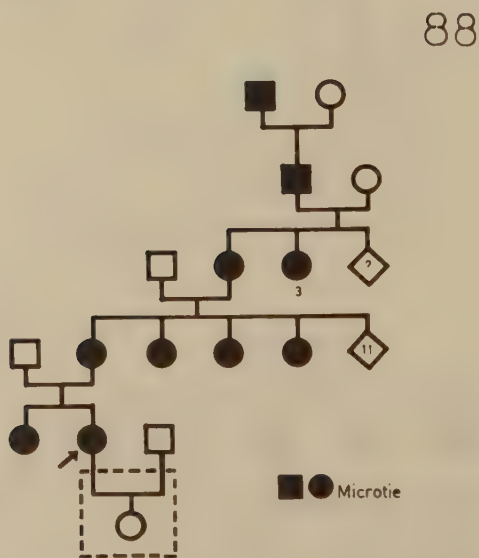
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE P.



ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE T.

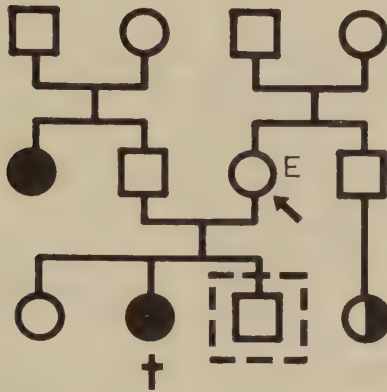


ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE P.



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE S.

89

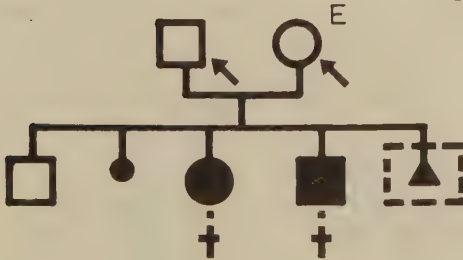


● Cardiopathie
(tétralogie de Fallot)

◐ Cardiomégalie

ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE L.

90



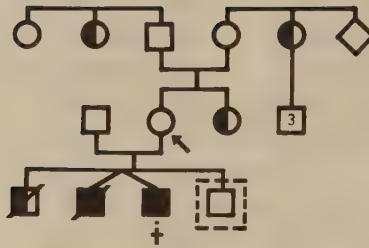
● ■ Cardiopathie congénitale

▲ Avortement provoqué

● Fausse couche spontanée

ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE A.

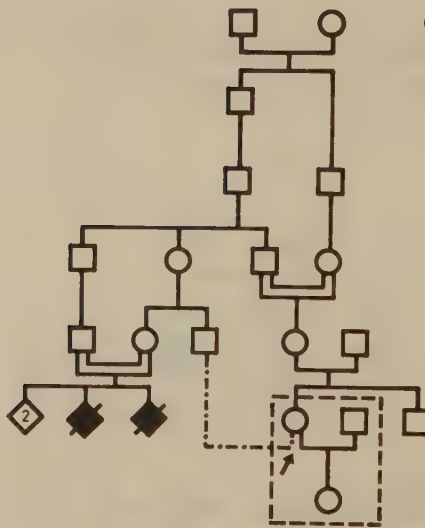
91



□ ● Cardiopathie ♂ Mort-né
■ Polymalformations

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE I.

92

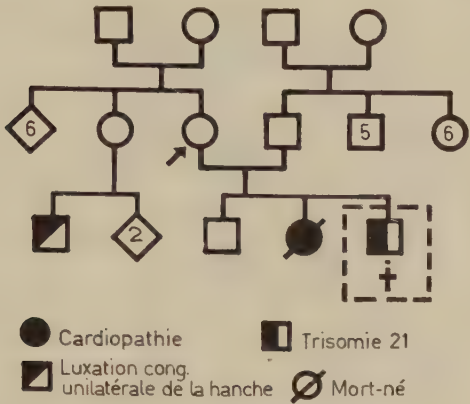


◆ Cardiopathie ♂ Mort-né

Réponse: a renoncé à ce mariage; a eu une fille en bonne santé d'un autre conjoint.

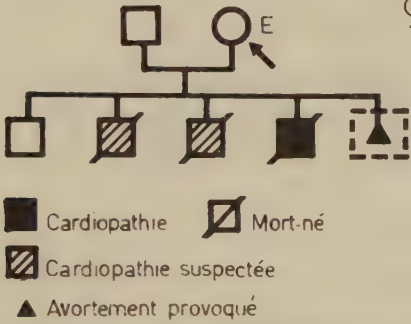
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE S.

93



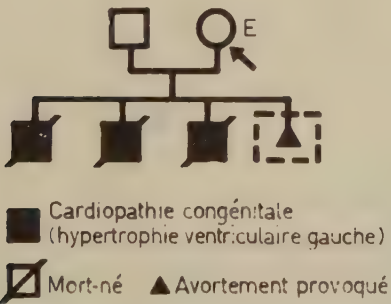
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE V.

94

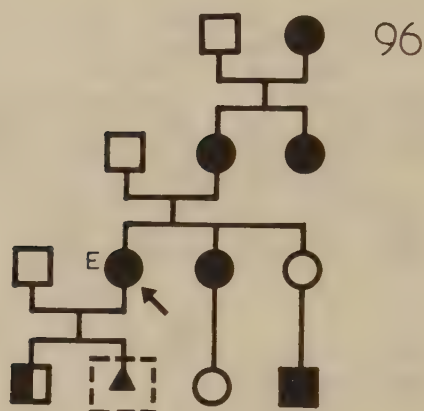


ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE R.

95

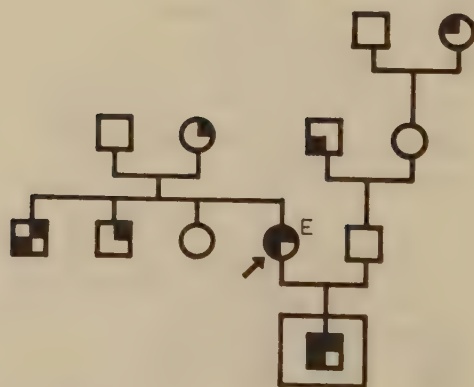


ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE H.



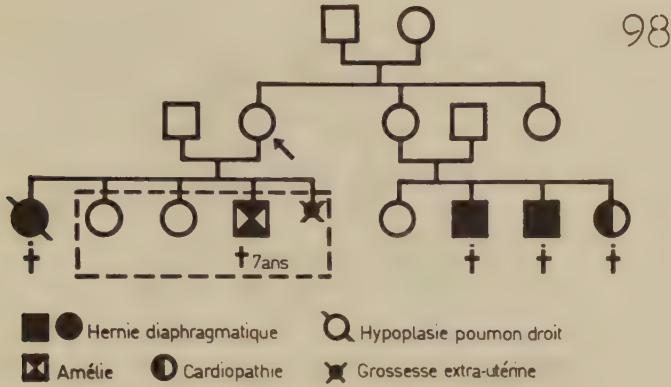
- ■ Reins polykystiques
 ■ Kystes articulaires au genou
 ▲ Avortement provoqué

ARBRE GÉNÉALOGIQUE
 DE LA FAMILLE S.

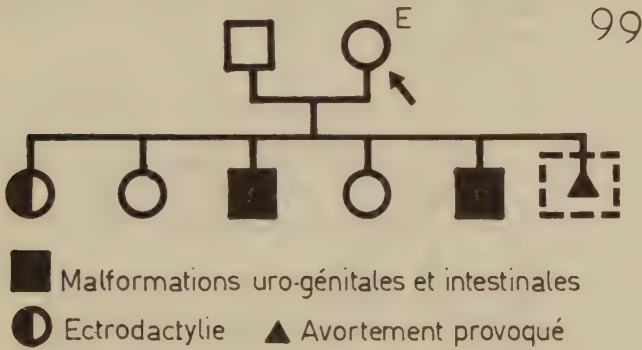


- ◐ ◑ Asthme bronchique
 ◐ ◑ Rhume des foins
 ◐ ◑ Eczéma

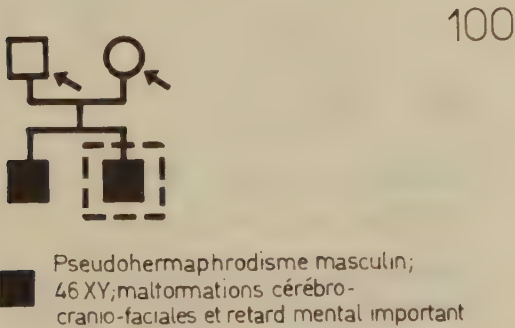
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA
 FAMILLE N.



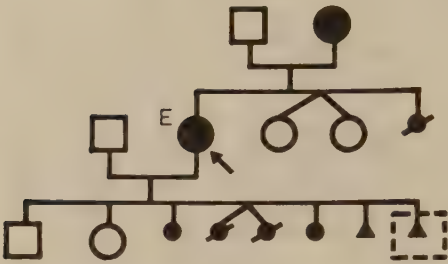
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE H.



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE S.



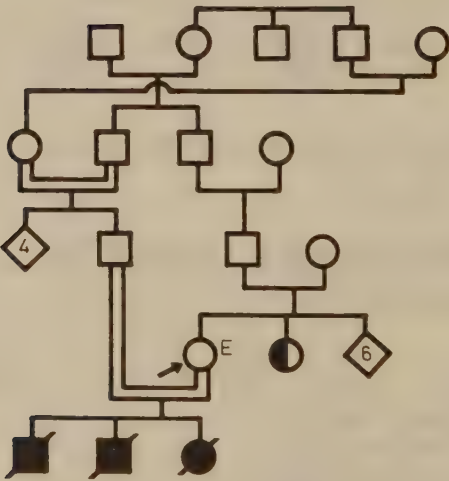
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE D.



- Lymphoedème (éléphantiasis)
- ☹ Fausse couche avec hydramnios
- Fausse couche spontanée
- ▲ Avortement provoqué

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE K.

101



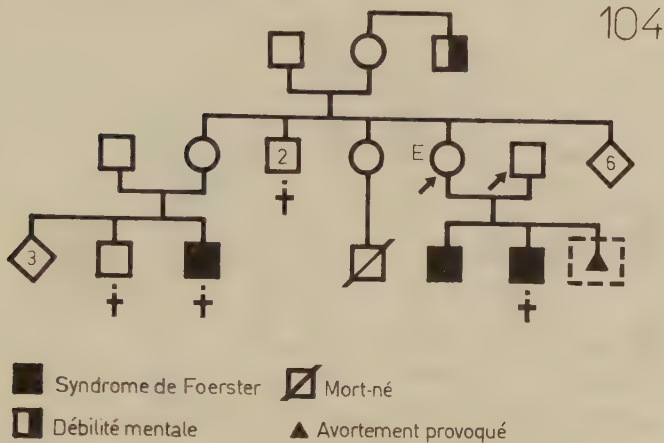
- ■ Polymalformations
- ◐ Epilepsie
- ☹ ☹ Mort-né

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE M.

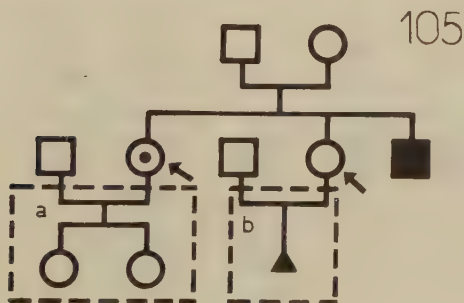
102



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE R.



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE A.



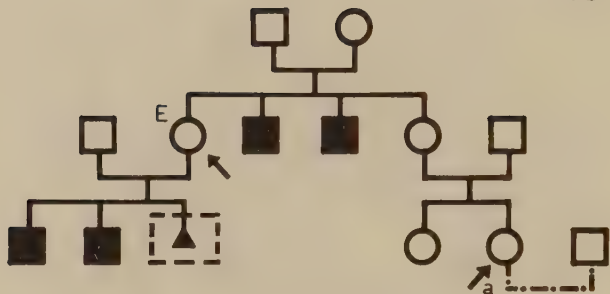
- Hémophilie A ● Conductrice
 ▲ Avortement provoqué

Réponse a : ligature des trompes chez la mère après la naissance de la 2^e fille

Réponse b : interruption de grossesse demandée; ne veut pas d'enfants à cause du risque

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE S.M.

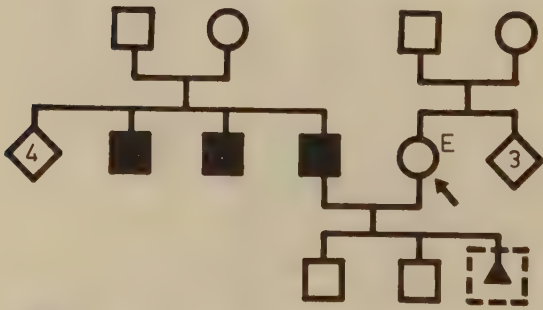
106



■ Hémophilie ▲ Avortement provoqué
Réponse de a : stérilisation demandée

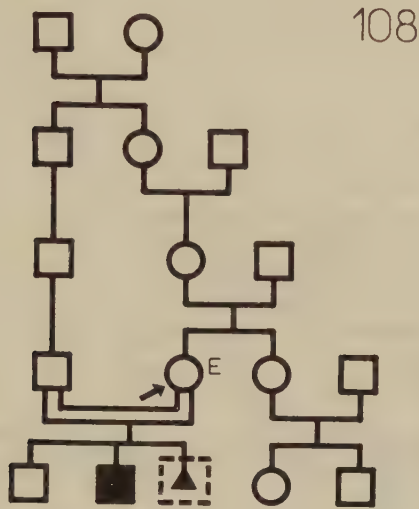
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE J.

107

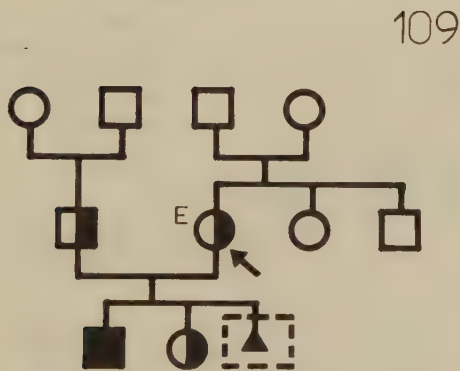


■ Hémophilie ▲ Avortement provoqué

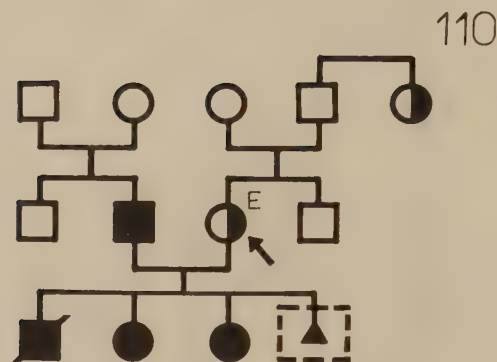
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE M.



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE
LA FAMILLE R.



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE
LA FAMILLE F.



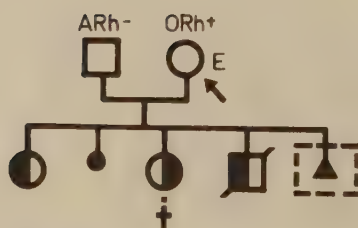
■ ● Maladie de Minkowski-Chauffard

○ Asthme

▲ Avortement provoqué

☐ Mort-né

ARBRE GENEALOGIQUE DE LA
FAMILLE V.



■ ● Hémorragie méningée

○ Ictère hémolytique, lésions cérébrales

☐ Anorexie + retard mental

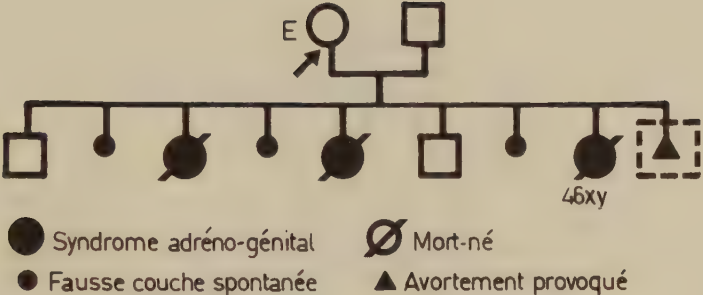
● Fausse couche spontanée

▲ Avortement provoqué

Motif de la consultation:
incompatibilité ABO

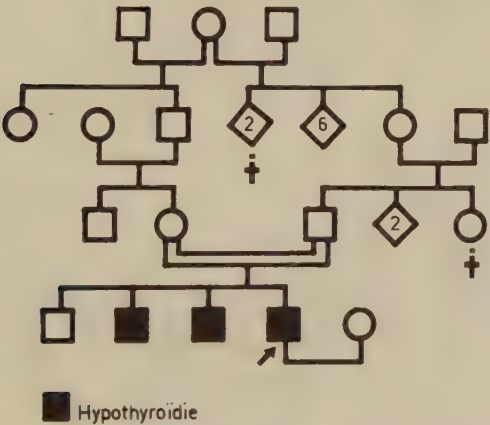
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE D.

112



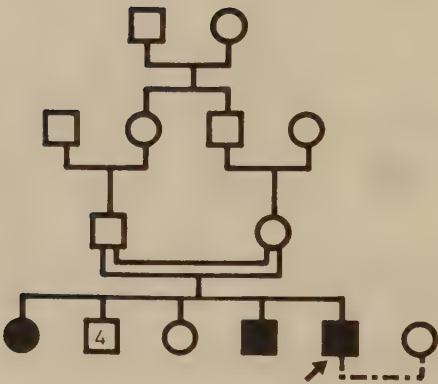
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE P.

113



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE H.

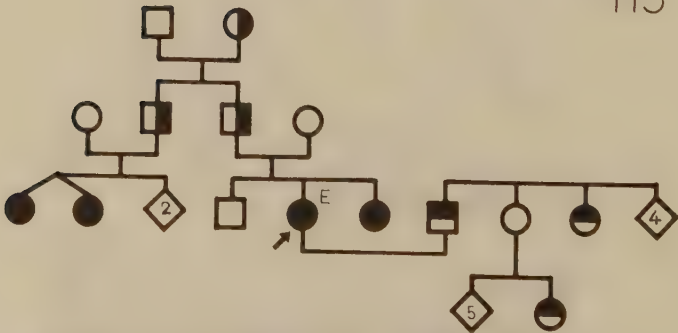
114



●■ Albinisme universel

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE B.

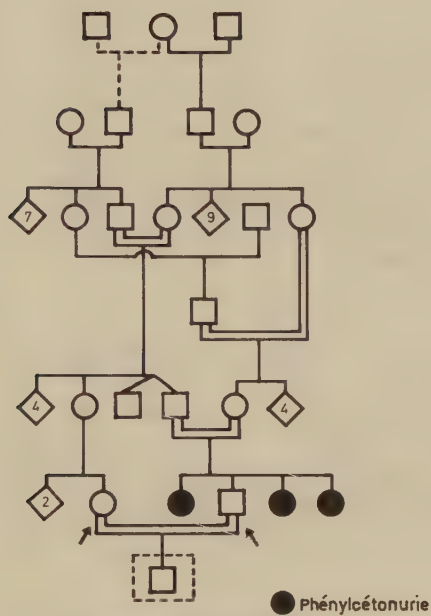
115



● Albinisme universel ■○ Albinoidisme ■● Rétinite pigmentaire

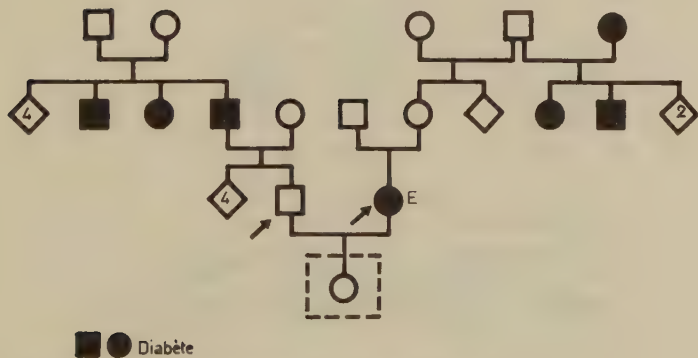
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE SCH.

116

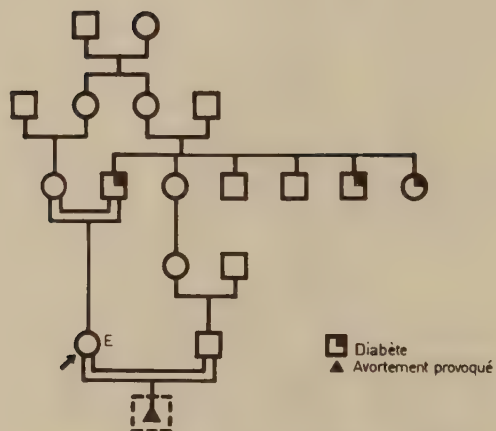


Arbre généalogique de la famille B.

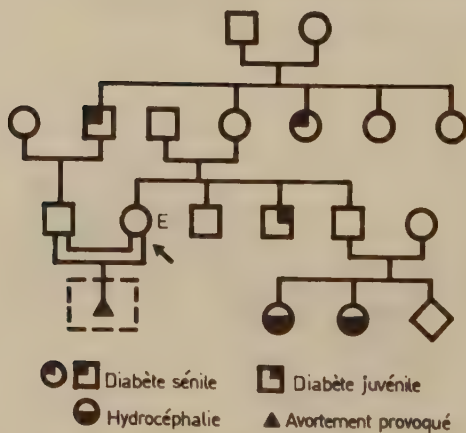
117



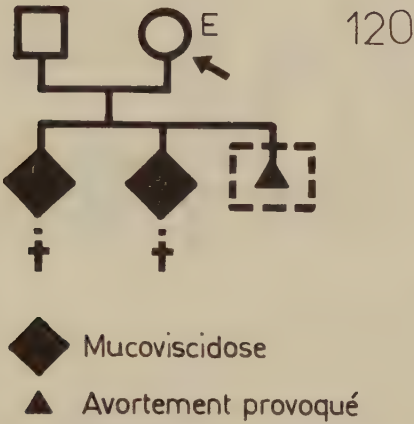
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE DE A.



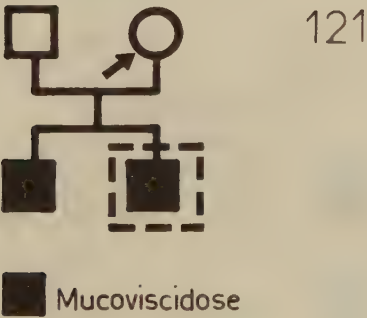
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE V.



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE B.

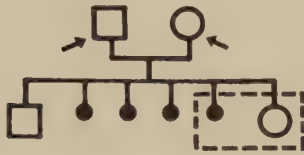


ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE G.



ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE G.

124

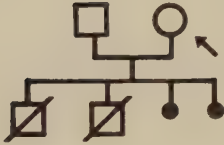


Motif du conseil génétique:

- fausses couches spontanées

**ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE
LA FAMILLE T.**

125



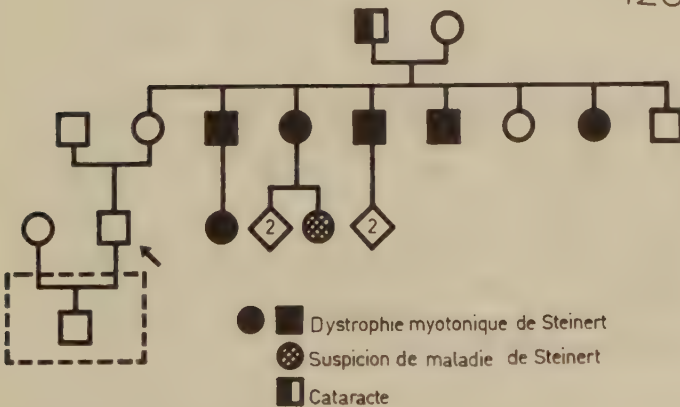
Motif du conseil génétique:

- fausses couches spontanées

Réponse: adoption, envisagée

**ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE B.**

126



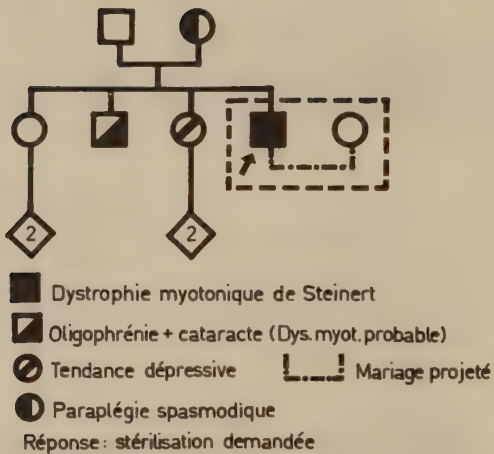
● ■ Dystrophie myotonique de Steinert

● ■ Suspicion de maladie de Steinert

■ Cataracte

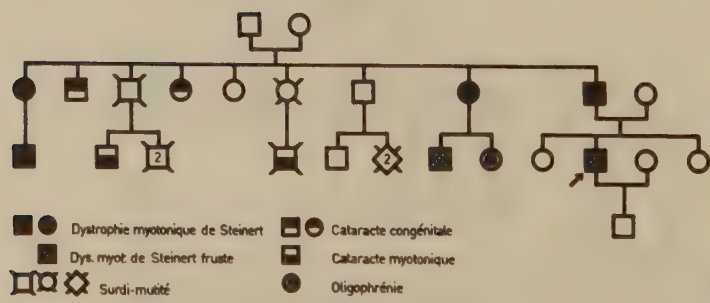
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE T.

127



ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE C.

128



ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE D.

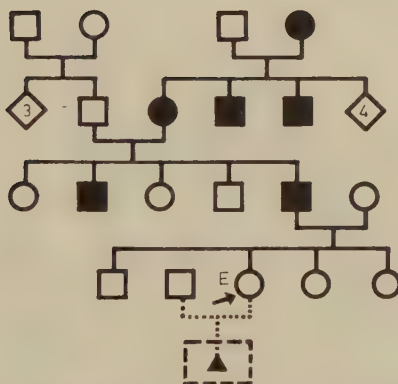
129



● ■ Dystrophie myotonique de Steinert
Réponse: stérilisation désirée

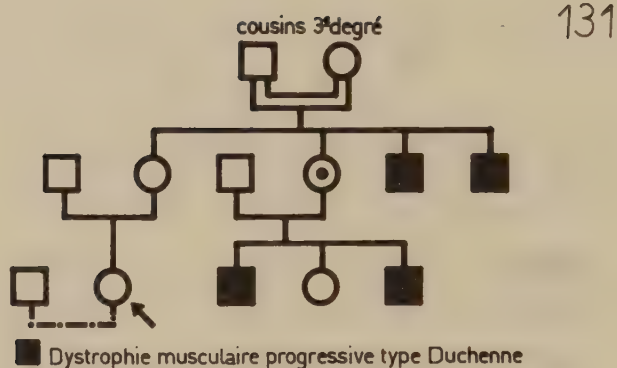
ARBRE GÉNÉALOGIQUE
DE LA FAMILLE G.

130



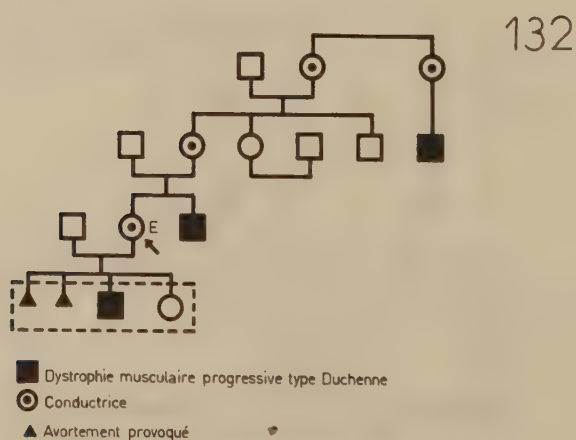
■ ● Dystrophie musculaire type facio-scapulo-
huméral (Landouzy-Déjerine)

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA
FAMILLE B.



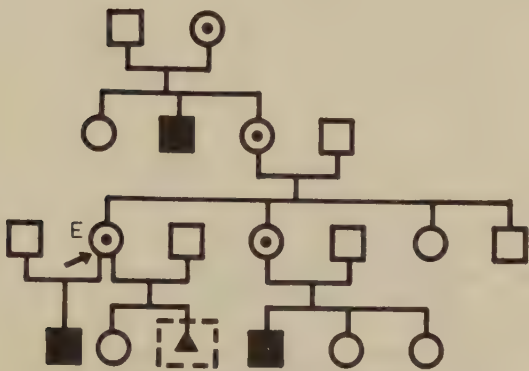
Réponse: stérilisation demandée par la probante

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE G.



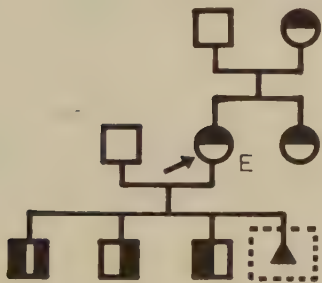
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE G.

133



- Dystrophie musculaire progressive type Duchenne
- Conductrice
- ▲ Avortement provoqué

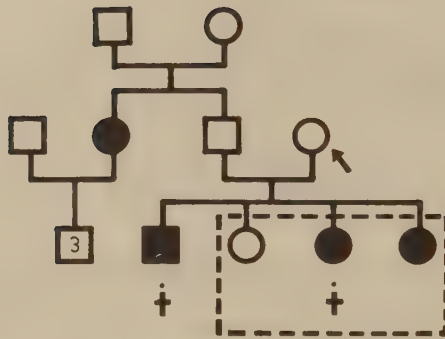
134



- Ichtyose congénitale
- Ptose+myopie+cryptorchidie bilatérale
- Eczéma+asthme+cryptorchidie unilatérale
- Asthme ▲ Avortement provoqué

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE D.

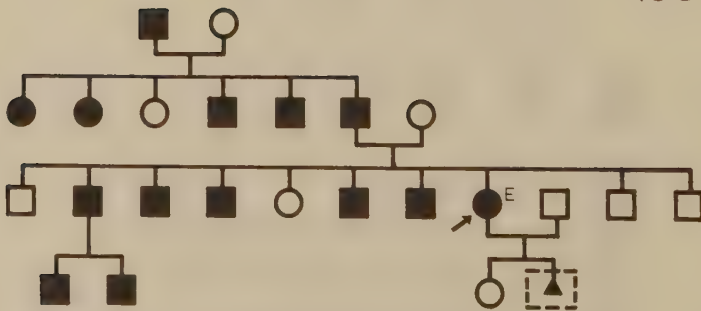
135



■ ● Erythrodermie congénitale
ichtyosiforme bulleuse

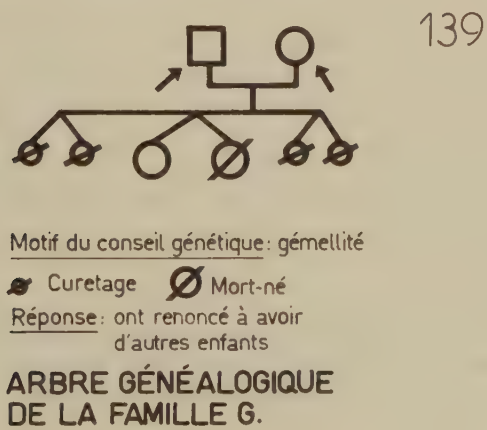
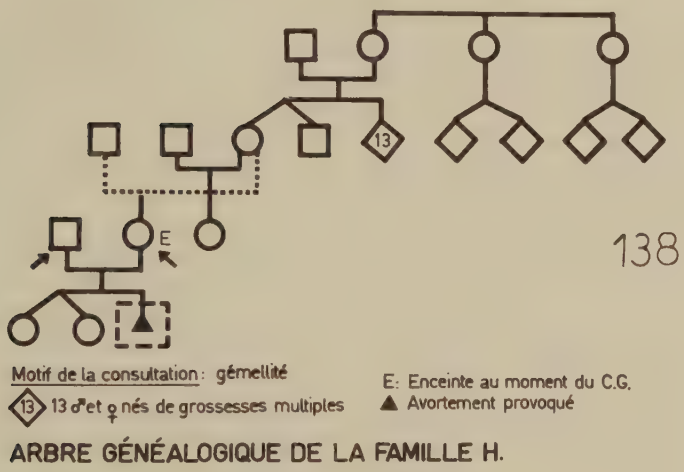
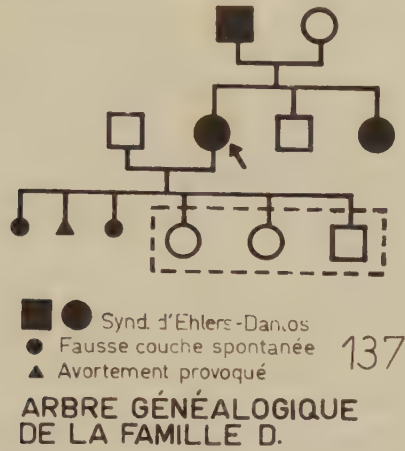
ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA
FAMILLE P.

136



● ■ Hyperkératose palmo-plantaire ▲ Avortement provoqué

ARBRE GÉNÉALOGIQUE DE LA FAMILLE F.



BIBLIOGRAPHIE

1. BOVET-DUBOIS N., PILLOUD P., TAJMIROVA O., KLEIN D. et MÉGEVAND A. : Le problème génétique, nosologique et psychologique d'un cas de pseudo-hermaphrodisme masculin. *Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch.*, 44, 78-87, 1969.
2. BRIARD M.L., FRÉZAL J. et KAPLAN J. : Le conseil génétique (résultats de dix années d'expérience). II. La demande. *J. Génét. hum.*, 25, 25-42, 1977.
3. BRIARD M.L., FRÉZAL J. et KAPLAN J. : Le conseil génétique (résultats de dix années d'expérience). III. Evaluation du risque. *J. Génét. hum.*, 25, 77-94, 1977.
4. BRIARD M.L., FRÉZAL J. et KAPLAN J. : Le conseil génétique (résultats de dix années d'expérience). IV. Comportement des consultants et fiabilité du conseil. *J. Génét. hum.*, 25, 157-176, 1977.
5. CARTER C.O. : The inheritance of common congenital malformations. In : *Progress in Medical Genetics* (A.G. Steinberg and A.G. Bearn, ed.), vol. IV, p. 59-84. Grune & Stratton, New York, 1965.
6. CARTER C.O., FRASER ROBERTS J.A., EVANS K.A. and BUCK A.R. : Genetic clinic : a follow up. *Lancet*, 1971/I, 281-285.
7. CLOW C.L., FRASER F.C., LABERGE C. and SCRIVER C.R. : On the application of knowledge to the patient with genetic disease. In : *Progress in Medical Genetics* (A.G. Steinberg and A.G. Bearn, ed.), vol. IX, p. 159-213. Grune & Stratton, New York, 1973.
8. DODINVAL P., CLEMENT-VAN LEEUW L., OBEE E. et PARENT M.T. : Les consultations de génétique médicale au service de génétique humaine. Fonctionnement et résultats. *Rev. méd. Liège*, 27, suppl. I, 141-147, 1972.
9. EMERY A.E.H., WATT M.S. and CLACK E.R. : The effects of genetic counselling in Duchenne muscular dystrophy. *Clin. Genet.*, 3, 147-150, 1972.
10. EMERY A.E.H., WATT M.S. and CLACK E.R. : Social effects of genetic counselling. *Brit. med. J.*, 1973/III, 724-726.
11. FEDRICK J. : Epilepsy and pregnancy : a report from the Oxford Record Linkage Study. *Brit. med. J.*, 1973/II, 442-448.
12. FERRIER S. : Enfant mongolien — parent mosaïque. Etude de deux familles. *J. Génét. hum.*, 13, 315-336, 1964.
13. FERRIER S. et FREUND M. : A propos d'un cas de délétion du bras long du chromosome B4 (B4q-). *Arch. Genet. (Zurich)*, 47, 16-26, 1974.
14. FRANCESCHETTI A. : Cataracte congénitale avec microphthalmie. *J. Génét. hum.*, 1, 301, 1952.
15. FRANCESCHETTI A. : Pseudo-gliome familial du type inflammatoire avec consanguinité des parents. *J. Génét. hum.*, 3, 82-85, 1954.
16. FRANCESCHETTI A. et KLEIN D. : La transmission énigmatique de la maladie de Leber (atrophie du nerf optique juvénile). *J. Génét. hum.*, 9, 215-229, 1960.

17. FRÉZAL J. et BRIARD M.L. : Le conseil génétique. I. Définition — Actualité. *J. Génét. hum.*, 24, 291-295, 1976.
18. GAUTIER P. et GUINAND-DONIOL J. : Un syndrome nouveau : la maladie de Lobstein associée à la thrombasthénie familiale et héréditaire de Glanzmann. *Schweiz. med. Wschr.*, 15, 407-413, 1952.
19. HOLLOWAY S.M. and SMITH Ch. : Effects of various medical and social practices on the frequency of genetic disorders. *Amer. J. hum. Genet.*, 27, 614-627, 1975.
20. KAPLAN J. : La consultation de génétique (Bilan de sept années d'expérience à la Clinique de Génétique Médicale). Thèse, Paris, 1973.
21. KLEIN D. : Les risques de la consanguinité. *J. Génét. hum.*, 3, 284-286, 1954.
22. KLEIN D. : Manifestation familiale de cranio-rachischisis associé à d'autres malformations. *J. Génét. hum.*, 4, 108-109, 1955.
23. KLEIN D. : Le pronostic génétique dans le diabète. *J. Génét. hum.*, 4, 185-187, 1955.
24. KLEIN D. : Maladie fibro-kystique du pancréas. *J. Génét. hum.*, 4, 259-260, 1955.
25. KLEIN D. : Un conseil génétique dans un cas de surdi-mutité parentale. *J. Génét. hum.*, 5, 181-182, 1956.
26. KLEIN D. : Cataracte congénitale familiale. Consanguinité des parents. *J. Génét. hum.*, 5, 283-284, 1956.
27. KLEIN D. : Double menace de bec-de-lièvre et de rétinoblastome pour la descendance d'une famille. *J. Génét. hum.*, 6, 245-246, 1957.
28. KLEIN D. : Le pronostic génétique dans le bec-de-lièvre. *J. Génét. hum.*, 6, 333-334, 1957.
29. KLEIN D. : Quel conseil eugénique donner dans un cas d'osteogenesis imperfecta congenita ? *J. Génét. hum.*, 7, 106-107, 1958.
30. KLEIN D. : Le facteur Rhésus dans l'érythroblastose foetale. *J. Génét. hum.*, 7, 183-184, 1958.
31. KLEIN D. : Ectopie congénitale, familiale du cristallin mise en évidence chez un foetus de 3 mois et demi. *J. Génét. hum.*, 7, 324-325, 1958.
32. KLEIN D. : Quelle est l'hérédité dans la dystrophia musculorum progressiva ? *J. Génét. hum.*, 8, 82-84, 1959.
33. KLEIN D. : Conseils génétiques dans deux cas de rétinite pigmentaire. *J. Génét. hum.*, 8, 164-165, 1959.
34. KLEIN D. : La luxation congénitale familiale de la hanche et consanguinité des parents. *J. Génét. hum.*, 9, 103-104, 1960.
35. KLEIN D. : Asthme bronchique infantile, héréditaire, dans deux familles. Risque d'un mariage entre cousins. *J. Génét. hum.*, 10, 210-212, 1961.
36. KLEIN D. : Un curieux syndrome héréditaire : cheilo-palatoschizis avec fistules de la lèvre inférieure associé à une syndactylie, une onychodysplasie particulière, un ptérygium poplité unilatéral et des pieds varus équins. *J. Génét. hum.*, 11, 65-71, 1962.

37. KLEIN D. : Le pronostic génétique dans le rétinoblastome (gliome de la rétine). *J. Génét. hum.*, 11, 72-75, 1962.
38. KLEIN D. : L'apparition spontanée d'une affection (comme celle de la maladie de Lobstein) exclut-elle une origine héréditaire ? *J. Génét. hum.*, 11, 325-326, 1962.
39. KLEIN D. : Risque génétique dans le cas d'une syndactylie hétérozygote ou homozygote. *J. Génét. hum.*, 12, 110-111, 1963.
40. KLEIN D. : Un nouveau pas franchi dans le pronostic génétique de la maladie de Hirschsprung (mégacôlon congénital). *J. Génét. hum.*, 13, 233-235, 1964.
41. KLEIN D. : La génétique du pied bot. *J. Génét. hum.*, 13, 385-386, 1964.
42. KLEIN D. : Héritéité récessive autosomique ou liée au sexe d'une dystrophie musculaire progressive familiale ? *J. Génét. hum.*, 14, 325-353, 1965.
43. KLEIN D. : L'importance des consultations génétiques en médecine. *Pädiat. Fortbildungskurse*, 16, 41-72, 1966 (Karger, Bâle).
44. KLEIN D. : L'anencéphalie et son pronostic génétique. *J. Génét. hum.*, 15, 133-134, 1966.
45. KLEIN D. : Les consultations génétiques en ophtalmologie. *Ophthalmologica (Basel)*, 158, 521-540, 1969.
46. KLEIN D. : Transmission dominante irrégulière d'une aplasie des tibias. *J. Génét. hum.*, 18, 275-278, 1970.
47. KLEIN D. : Pronostic génétique dans un cas de "dystrophie musculaire spinale bénigne". *J. Génét. hum.*, 18, 421-422, 1970.
48. KLEIN D. : Pied bot et chorée de Huntington : deux exemples bien différents de conseil génétique. *J. Génét. hum.*, 19, 185-187, 1971.
49. KLEIN D. : Risque de réapparition d'un cheilo-palatoschisis ou d'autres anomalies congénitales (luxation congénitale de la hanche, syndactylie cutanée) dans une famille. *J. Génét. hum.*, 19, 267-269, 1971.
50. KLEIN D. : L'hérédité de la maladie de Norrie (pseudo-gliome de la rétine lié au sexe) et l'importance du conseil génétique aux parents des atteints. *J. Génét. hum.*, 20, 85-89, 1972.
51. KLEIN D. : Les problèmes génétiques posés par la femme de 40 ans. *J. Génét. hum.*, 20, 329-333, 1972.
52. KLEIN D. : La consultation génétique. *Bull. Acad. suisse Sci. méd.*, 28, 250-265, 1972.
53. KLEIN D. : Conseil génétique pour un malade présentant l'association complexe d'un déficit en G-6-PD, d'un syndrome de Grönblad-Strandberg (pseudo-xanthome élastique) et d'une épilepsie. *J. Génét. hum.*, 21, 57-62, 1973.
54. KLEIN D. : De l'intérêt d'une lésion maculaire d'origine indéterminée chez le père pour le pronostic génétique de son fils atteint d'une dégénérescence maculaire infantile de Stargardt. *J. Génét. hum.*, 21, 229-230, 1973.
55. KLEIN D. : Genetic consultations in neuro-ophthalmology. *Acta Genet. med. (Roma)*, 23, 115-119, 1974.
56. KLEIN D., BOREUX G. et WYSS M. : Mise en garde "in extremis" de deux familles atteintes d'hémoglobinopathies. *J. Génét. hum.*, 20, 169-176, 1972.

57. KLEIN D., TAJMIROVA O., LAUT J. et McGILVRAY E. : Concomitance dans une famille d'un mongolisme en mosaïque (trisomie 21) chez le frère et d'un syndrome triplo-X (XXX) chez la soeur. *Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch.*, 44, 68-78, 1969.
58. KLEIN D. and WYSS D. : Retrospective and follow-up study of approximately 1000 genetic consultations. *J. Génét. hum.*, 25, 47-57, 1977.
59. LEONARD C.O., CHASE G.A. and CHILDS B. : Genetic counseling : a consumer's view. *New Engl. J. Med.*, 287, 464-465, 1972.
60. LOWE C.R. : Congenital malformations among infants born to epileptic women. *Lancet*, 1973/I, 9-10.
61. McCRAE W.M., CULL A.M., BURTON L. and DODGE J. : Cystic fibrosis : parents' response to the genetic basis of the disease. *Lancet*, 1973/II, 141-144.
62. McGILVRAY E., KAJII T., FREUND M., BAMATTER A. and KLEIN D. : A balanced 13/18 translocation [46,XY,t(13q-;18q+)] in the father of an infant with multiple anomalies. *Humangenetik*, 12, 316-322, 1971.
63. McKUSICK V.A. : Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. (4th ed.) Johns Hopkins Press, Baltimore, 1975.
64. MORRIS J. and LAURENCE K.M. : The effectiveness of genetic counselling for neural tube malformations. *Develop. Med. Child Neurol.*, 18, suppl. 37, 155-162, 1976.
65. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE : Génétique humaine et santé publique. Sér. Rapp. techn., No 282, 1964.
66. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE : Les consultations de génétique. Sér. Rapp. techn., No 416, 1969.
67. REYNOLDS B. de V., PUCK M.H. and ROBINSON A. : Genetic counseling : an appraisal. *Clin. Genet.*, 5, 177-187, 1974.
68. RUGH R. : Radiation teratology in mice and a review of what is known in man. *Brit. J. Radiol.*, 41, 714-722, 1968.
69. SPEIDEL B.D. and MEADOW S.R. : Maternal epilepsy and abnormalities of the foetus and newborn. *Lancet*, 1972/II, 839-843.
70. WEYLAND M. : A propos d'un cas d'association de mongolisme et d'hydrocéphalie. Discussion du facteur étiologique. Thèse, Lyon, 1960.

INDEX

Aberration chromosomique	35, 41
Affection associée	25, 27
Affection autre	60, 92
Age	8, 48, 49
Amniocentèse	III
Antécédent	1, 45, 85, 86
Conjoint atteint	22, 23, 31
Consanguinité	23, 40, 42, 63, 86, 87
Conseil génétique	I, 40
Conseil pré-grossesse	2, 5, 19, 37, 56
Conseil pré-natal	2, 5, 18, 20, 37, 61, 91
Conseil pré-nuptial	2, 5, 18, 53
Consultant ou couple-consultant	3
Dominante (affection à hérédité)	31, 40
Enfant atteint	22, 23, 33, 36
Exogène ou indéterminée (affection d'origine)	35, 41
Expressivité	27, 39
Fécondité (taux de)	81, 92
Fiabilité	84
Gémellité	51
Grossesses antérieures pathologiques	23, 50, 66
Incompatibilité Rhésus	23, 50, 66
Influence du conseil génétique	69
Liée au sexe (affection à hérédité)	33, 41
Mariage (fréquence de)	79
Médicament	48, 49
Membre de famille atteint	23
Mortalité	33
Multifactorielle (affection à hérédité)	33, 41
Mutation	40
Natalité (taux de)	81, 92
Parenté (coefficient de)	43
Pénétrance	39, 40
Procréation (taux de)	79
Questionnaire	3, 53
Rayons X	47, 48
Récurrence	58, 86, 87, 93
Récessive (affection à hérédité)	33, 40
Risque	39, 41, 48
Rubéole	47, 48
Tendance ou terrain familial	27
Tératogènes (risques)	23, 47, 64, 86
Transmission (modes de)	30

TABLE DES MATIERES

Supplément du volume 27, 1979

	pages
INTRODUCTION	I-IV
A. MATERIEL ET METHODE DE TRAVAIL	1
I. Matériel	1
II. Méthode de travail	2
B. ANALYSE DES 967 CONSEILS GENETIQUES	5
I. Evolution temporelle	5
II. Age des consultants	8
III. Répartition et description des 967 conseils génétiques selon l'organe, l'appareil ou le système atteint	9
IV. Histoire et situation familiale	17
1. Motifs de consultation et situation familiale	17
a) Conseils pré-nuptiaux	18
b) Conseils pré-grossesse	19
c) Conseils pré-natals	20
2. Sujet atteint et situation familiale au moment du conseil génétique	22
3. Sujet atteint et nature de l'affection	23
4. Nombre de sujets atteints par famille	25
5. Affections associées dans la famille, la fratrie et chez le cas-index	25
V. Modes de transmission; évaluation du risque; conseil génétique	30
1. Présence d'antécédents	30
a) Modes de transmission	30
Hérédité mendélienne; hérédité multifactorielle; mode de transmission inconnu; aberration chromosomique	30
b) Cas particuliers	36
Conseils génétiques motivés par la présence d'un enfant atteint	36
Temps écoulé entre la naissance de l'enfant atteint et la demande du conseil génétique	37
c) Evaluation du risque et conseil	37

2. Consanguinité	42
a) Consanguinité seule	42
b) Consanguinité avec antécédents	45
3. Risques tératogènes	47
4. Incompatibilité Rhésus	50
5. Grossesses antérieures pathologiques	50
6. Autres motifs	51
 C. CONSEQUENCES DU CONSEIL GENETIQUE	53
I. Décision des consultants	53
1. Présence d'antécédents	53
a) Conseils pré-nuptiaux	53
b) Conseils pré-grossesse	56
c) Conseils pré-natals	61
2. Consanguinité seule	63
3. Risques tératogènes	64
4. Incompatibilité Rhésus	66
5. Grossesses antérieures pathologiques	66
6. Autres motifs	67
II. Influence et fiabilité du conseil génétique	67
1. Influence du conseil génétique	69
a) Importance aux yeux des consultants	69
b) Comportement réel des consultants : mariage et fécondité	79
c) Facteurs ayant pu influencer la décision des consultants	81
2. Fiabilité du conseil génétique	84
III. Discussion des résultats	87
 D. DESCRIPTION DE QUELQUES TRAVAUX ANALOGUES	97
I. Analyse	97
II. Essai de comparaison	104
 E. CONCLUSION	111
Annexe : arbres généalogiques illustrant les conseils génétiques les plus intéressants	113
Bibliographie	171

